

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

KNAVON FORTE 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ketoprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna KNAVON FORTE 100 mg filmom obložena tableta sadrži 90,800 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

KNAVON FORTE 100 mg tableta je svijetlo plava, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, bez oznaka na obje strane, promjera 9,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

KNAVON FORTE je indiciran u odraslih za simptomatsko liječenje boli i upale kod:

- reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, cervikalnog spondilitisa, osteoartritisa
- akutnog napada gihta
- akutnih mišićno-koštanih poremećaja (burzitis, kapsulitis, tendinitis, sinovitis)
- bolova u donjem dijelu leđa (nategnuća, lumboishialgije, fibrozitisa)
- ostalih bolova mišićno-koštanog podrijetla (uganuća, istegnuća)
- nakon ortopedskih i drugih kirurških zahvata
- dismenoreje.

Ketoprofen smanjuje bol i upalu te utječe na poboljšanje funkcije i pokretljivosti zglobova, ali ne liječi osnovnu bolest.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza je 100 do 200 mg jedanput na dan.

Doziranje je individualno, ovisno o tjelesnoj masi i težini bolesti.

Najviša dnevna doza je 200 mg.

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

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

Starije osobe (stariji od 65 godina)

Poseban oprez potreban je u starijih bolesnika zbog povećane mogućnosti nastanka nuspojava. Ako je liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekom neophodno (NSAIL), tada je potrebno primijeniti najmanju

učinkovitu dozu u najkraćem razdoblju. Potrebno je pratiti bolesnike zbog mogućeg krvarenja iz probavnog sustava.

Oštećenje funkcije bubrega

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 funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Ketoprofen je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.). Preporučuje se oprez pri primjeni ketoprofena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se uzimaju kroz usta s mlijekom ili hranom kako bi se smanjila mogućnost nuspojava probavnog sustava.

Tablete se ne smiju drobiti ili žvakati.

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 nesteroidni protuupalni lijek. Teške, rijetko sa smrtnim ishodom, anafilaktičke reakcije prijavljene su kod takvih bolesnika (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 kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- teško zatajivanje srca
- aktivan peptički vrijed ili anamneza gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije i/ili perforacije u probavnom sustavu
- hemoragijska dijateza
- teška insuficijencija jetre
- teška insuficijencija bubrega.

Ketoprofen se ne primjenjuje u djece, budući da nije utvrđena odgovarajuća doza kao niti sigurnost primjene.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., kao i niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne učinke).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost razvoja nuspojava prilikom uzimanja NSAIL, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici s poremećenom kardiovaskularnom, bubrežnom i jetrenom funkcijom

Na početku liječenja ketoprofenom, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u bolesnika s poremećenom funkcijom srca, srčanim zatajivanjem, poremećenom funkcijom jetre, cirozom, nefrozom,

kroničnim zatajenjem bubrega te u bolesnika koji su na terapiji diureticima, osobito 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.).

Tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeni su i slučajevi različitih oblika nefrotoksičnosti što može pridonijeti razvoju intersticijskog nefritisa, nefrotičkog sindroma i zatajenja rada bubrega.

U bolesnika s povećanim vrijednostima jetrenih enzima i/ili s bolešću jetre u anamnezi, potrebno je periodički određivati jetrene transaminaze, a posebno tijekom dugotrajnog liječenja. Rijetko su opisani slučajevi žutice i hepatitisa tijekom primjene ketoprofena.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez i odgovarajući nadzor u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom kongestivnom zatajivanju srca, budući da je tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da neki od nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebice u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju) mogu povećati rizik za nastanak arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se moglo isključiti postojanje takvog rizika kod primjene ketoprofena.

Primjenu ketoprofena potrebno je pažljivo razmotriti u bolesnika s loše reguliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Također je potrebno pažljivo razmotriti primjenu ketoprofena u bolesnika u kojih postoje čimbenici rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

Respiratorni poremećaji

U bolesnika s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom postoji veći rizik za nastanak alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili ostale NSAIL nego u ostalih osoba. Primjena ketoprofena može izazvati astmatski napadaj ili bronhospazam, osobito u osoba alergičnih na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAIL (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) prijavljene su za sve nesteroidne protuupalne lijekove i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke.

Neki epidemiološki podaci ukazuju na povezanost primjene ketoprofena i povećanog rizika od ozbiljnog toksičnog djelovanja na probavni sustav, u odnosu na neke druge NSAIL, posebno u visokim dozama (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

S povećanjem doza NSAIL, u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu (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 je veći. Takvi bolesnici moraju započeti terapiju s najnižom mogućom dozom. Također je u tih bolesnika, kao i u bolesnika istodobno liječenih acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik nastanka nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i dio 4.5.), potrebno razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom i inhibitorima protonske crpke).

Bolesnici koji u anamnezi imaju peptički ulkus ne bi trebali uzimati ketoprofen (vidjeti dolje i dio 4.3.).

Potreban je oprez u bolesnika u kojih postoje podaci iz anamneze o bolestima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike u kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), naročito na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik za nastanak vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ketoprofena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko tijekom primjene ketoprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjena lijeka se mora odmah prekinuti.

Sustavni eritemski lupus i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom (SLE) i miješanom bolešću vezivnog tkiva zabilježen je povećan rizik od nastanka aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Plodnost u žena

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

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljene su u povezanosti s NSAID (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik pojave ovih reakcija je na početku liječenja i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAID. Ukoliko tijekom primjene ketoprofena dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojih drugih znakova preosjetljivosti, primjena lijeka se mora odmah prekinuti.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

KNAVON FORTE 100 mg filmom obložene tablete 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 varicelama. Kada se KNAVON FORTE 100 mg filmom obložene tablete primjenjuju 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.

Smetnje vida

Ako se pojave smetnje vida, kao što je zamagljen vid, liječenje ketoprofenom treba prekinuti.

KNAVON FORTE tablete sadrže laktozu

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

KNAVON FORTE tablete sadrže natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima nije preporučena:

Antikoagulansi (heparin i varfarin) inhibitori agregacije trombocita (tiklopidin, klopidogrel), direktni inhibitori trombina (dabigatran), direktni inhibitori faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) i salicilati u visokim dozama)

Kod istodobne primjene s ketoprofenom postoji povećan rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu ovih lijekova, tada je potrebno pažljivo pratiti zdravstveno stanje bolesnika.

Litij

Ketoprofen može uzrokovati smanjeno izlučivanje litija putem bubrega te posljedično povećanje razine litija u serumu do toksičnih razina (simptomi otrovanja litijem su: slabost, tremor, pretjerana žeđ, konfuzija). U slučaju istodobne primjene, potrebno je pratiti koncentraciju litija u plazmi i po potrebi prilagoditi njegovu dozu tijekom i nakon primjene terapije NSAIL.

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

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka (uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu) jer je povećan rizik od nastanka nuspojava, osobito krvarenja i ulceracija u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4.).

Metotreksat u dozama višim od 15 mg/tjedan

Povećan je rizik od nastanka hematološke toksičnosti metotreksata, osobito tijekom primjene visokih doza (>15 mg tjedno) nastaje zbog mogućeg istiskivanja metotreksata vezanog na bjelančevine plazme i smanjenja renalnog klirensa metotreksata.

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene sa sljedećim lijekovima:

Metotreksat u dozama nižim od 15mg/tjedan

Tijekom prvih tjedana istodobne primjene metotreksata u dozi manjoj od 15 mg tjedno, potrebno je jednom tjedno provoditi pretrage kompletne krvne slike. Ako se primijeti bilo kakva promjena bubrežne funkcije ili u slučaju da je bolesnik starija osoba, pretrage se moraju češće provoditi.

Mifepriston

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

Pentoksifilin

Povećan rizik od krvarenja. Potrebne su češće liječničke kontrole kao i kontrole vremena krvarenja.

Antihipertenzivi (beta-blokatori, ACE inhibitori, diuretici)

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

Diuretici

Istodobna primjena može smanjiti diuretski učinak. Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici, koji se liječe diureticima imaju povećan rizik za nastanak zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubrege izazvanog inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike se mora rehidrirati prije istovremene primjene ova dva lijeka te pratiti funkciju bubrega kada liječenje započne (vidjeti dio 4.4.).

Srčani glikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pogoršati srčano zatajivanje, smanjiti glomerularnu bubrežnu filtraciju te povećati plazmatsku koncentraciju srčanih glikozida.

Ciklosporin i takrolimus

Pri istodobnoj primjeni povećan je rizik od nefrotoksičnosti, osobito u starijih osoba.

Kortikosteroidi

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

Kinolonski antibiotici

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na povećan rizik pojave konvulzija pri istovremenoj primjeni kinolona i NSAIL. Bolesnici koji istodobno uzimaju ketoprofen i kinolonske antibiotike imaju povećan rizik za nastanak konvulzija.

Trombolitici

Povećan rizik od krvarenja.

Probenecid

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti plazmatski klirens ketoprofena.

Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

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

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani ili bolesnici starije dobi) istodobna primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i akutno zatajenje bubrega.

Zidovudin

Povećan je rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL primjenjuju sa zidovudinom. Dokazan je povećan rizik od nastanka hemartroza i hematoma u HIV pozitivnih hemofiličara istodobno liječenih zidovudinom i ketoprofenom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno 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 nastanak kardiovaskularnih malformacija bio je povećan s manje od <1% na približno 1,5%. Vjeruje se kako se rizik povećava s povišenjem doze i trajanjem terapije. Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja je rezultirala preimplantacijskim i postimplantacijskim gubitkom te embrio/fetalnom smrtnošću. U životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana incidencija različitih 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 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

Vidjeti dio 4.4.

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 izrazita pospanost, omaglica, konvulzije, omamljenost, umor i smetnje vida. Ti bolesnici ne bi smjeli upravljati motornim vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su obzirom na učestalost podijeljene na: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

U odraslih osoba su zabilježene sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemoragična anemija.

Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, zatajivanje koštane srži, neutropenija, aplazija koštane srži.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: anafilaksija (uključujući šok).

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: promjene raspoloženja.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija.

Rijetko: parestezije.

Nepoznato: konvulzije, disgeuzija, depresija, konfuzija, halucinacije, vrtoglavica, malaksalost, omamljenost, aseptični meningitis (naročito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima, kao što su sustavni eritematozni lupus i sustavne bolest vezivnih tkiva) sa simptomima kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica i dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4.).

Rijetko: smetnje vida kao npr. zamućenje vida (vidjeti dio 4.4.).

Nepoznato: optički neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus.

Srčani poremećaji

Nepoznato: srčano zatajivanje.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: astma, astmatski napadaj.

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.

Vrlo rijetko: pankreatitis (vrlo rijetki slučajevi su zabilježeni tijekom primjene NSAIL).

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

Krvarenja u probavnom sustavu mogu ponekad imati smrtni ishod, posebice u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis, povećanje vrijednosti transaminaza 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 epidermalnu nekrolizu i *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 težine.

Klinička i epidemiološka ispitivanja ukazuju da neki od nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebice u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju) mogu povećati rizik od nastanka arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

Primjenu ketoprofena treba odmah prekinuti ako se primijete ozbiljne nuspojave.

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 dozama do 2,5 g ketoprofena. U većini zabilježenih slučajeva simptomi su blage naravi te su ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju. Glavobolja, mučnina, rijetko proljev, dezorijentiranost, ekscitacija, koma, vrtoglavica, tinitus, nesvjestica te povremeno konvulzije mogu se također pojaviti. Mogu se očekivati i nuspojave koje su zabilježene kod predoziranja s derivatima propionske kiseline poput hipotenzije, bronhospazma i krvarenja iz probavnog sustava.

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

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

Postupanje/upravljanje predoziranje

Ne postoji specifičan protuotrov koji bi se mogao primijeniti u slučaju predoziranja ketoprofena. U slučaju predoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i poduzeti simptomatsko liječenje uz uobičajene mjere za održavanje normalnih funkcija organizma.

Potrebno je osigurati rehidraciju, pratiti i osigurati ekskreciju urina te korigirati acidozu, ako je potrebno.

Unutar jednog 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 mokraće.

Bubrežna i jetrena funkcija moraju biti pomno nadzirane.

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

Učestale i produljene konvulzije treba liječiti intravenskom primjenom diazepama.

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

Ketoprofen pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova koji imaju antireumatsko, protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje.

Osnovni mehanizam djelovanja ketoprofena i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova je inhibicija ciklooksigenaze, čime se smanjuje sinteza prostaglandina i tromboksana, koji su kao derivati arahidonske kiseline glavni medijatori boli i upale u reumatskim bolestima i osteoartritisu.

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

Učinak kod upalnih i degenerativnih reumatskih bolesti očituje se smanjenjem otekline zglobova, smanjenjem boli u pokretu i mirovanju, smanjenjem trajanja jutarnje ukočenosti, povećanjem pokretljivosti i funkcionalnog kapaciteta te smanjenjem aktivnosti bolesti.

Kod gihta djelovanje ketoprofena očituje se smirivanjem boli, smanjivanjem vrućice, smanjivanjem otekline, crvenila i osjetljivosti te povećanom pokretljivošću zgloba.

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

Bioraspodjeljivost ketoprofena iznosi oko 90% nakon peroralne i rektalne primjene. Vršna koncentracija ketoprofena u plazmi se dostiže za 0,5-2 sata.

Raspodjela

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 ponovljenog doziranja.

Metabolizam

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

Izlučivanje

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

Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno u starijih osoba i pri poremećenoj bubrežnoj funkciji.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema nekliničkih podataka relevantnih za propisivača koje bi trebalo dodati već navedenim podacima u prethodnim poglavljima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična

Povidon

Karmelozanatrij, umrežena

Talk

Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

Makrogol 6000

Talk

Boja titanijev dioksid (E171)

Poliakrilat, 30 postotna raspršina

Boja indigo carmine (E132)

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

20 tableta u smeđoj staklenoj bočici s aluminijskim zatvaračem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-462456086

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.03.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. lipnja 2023.