

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

KNAVON 50 mg tvrde kapsule su indicirane 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

KNAVON 50 mg tvrde kapsule primjenjuju se u dozi od 50 do 100 mg do dva puta na dan, ujutro i navečer. Doziranje je individualno, ovisno o tjelesnoj masi i težini bolesti.

Najviša dnevna doza ketoprofena 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 najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

*Starije osobe (stariji od 65 godina)*

Poseban oprez je potreban u starijih bolesnika zbog povećane mogućnosti nastanka nuspojava. Ako je nužna primjena nesteroidnog antiinflatarnog lijeka (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

Kapsule se uzimaju kroz usta s hranom ili mlijekom kako bi se smanjila mogućnost nuspojava probavnog sustava. Kapsule 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 NSAIL. Kod takvih bolesnika su zabilježene ozbiljne i rijetko smrtonosne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8.).

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili 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 vrijed ili anamneza gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije i/ili perforacije u probavnom sustavu
- hemoragijska dijateza
- teška insuficijencija bubrega
- teška insuficijencija jetre.

Ketoprofen se ne primjenjuje u djece jer nije utvrđena odgovarajuća doza kao niti sigurnost primjene.

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

Neželjeni učinci mogu se smanjiti ukoliko se primjenjuje najmanja učinkovita doza tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., kao i niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne učinke).

*Starije osobe (iznad 65 godina)*

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

*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 zatajenjem, 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.).

NSAIL 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 NSAIL 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 NSAIL (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 dugotrajnog 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 NSAIL 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 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, moguće su bilo kada tijekom primjene NSAIL, s 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 NSAIL, posebice u visokim dozama (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

U bolesnika kod 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 se povećava uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najmanjom mogućom dozom. 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). Bolesnici koji u anamnezi imaju peptički ulkus ne bi trebali uzimati ketoprofen (vidjeti dolje i dio 4.3.).

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.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka 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, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

#### *Sustavni 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*

KNAVON 50 mg tvrde kapsule 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 50 mg tvrde kapsule 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 jave smetnje vida, kao što je zamagljen vid, liječenje ketoprofenom treba prekinuti.

**KNAVON 50 mg tvrde kapsule sadrže laktozu**

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

**KNAVON 50 mg tvrde kapsule sadrže boju Azorubine (E122)** koja može uzrokovati alergijske reakcije.

**KNAVON 50 mg tvrde kapsule sadrži natrij**

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

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

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima nije preporučena:

*Antikoagulansi (heparin, 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*

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.

*Drugi analgetici/nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući 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.).

*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 proteine 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 bubrege izazvan inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike treba rehidrirati prije istodobne 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 koncentraciju srčanih glikozida u serumu.

*Ciklosporin i takrolimus*

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

*Kortikosteroidi*

Postoji povećan rizik od pojave gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

*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 imaju povećan rizik za nastanak konvulzija.

*Trombolitici*

Povećan je rizik od krvarenja.

*Probenecid*

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

*Antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs)*

Povećan rizik od krvarenja iz probavnog sustava (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.

*Zidovudin*

Povećan je rizik hematološke toksičnosti kada se NSAIL primjenjuju sa zidovudinom. Dokazan je povećan rizik od nastanka hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih hemofilicara 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 nastanak kardiovaskularne malformacije je povećan od <1% do otprilike 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. Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ketoprofen se ne smije primjenjivati, osim kada je to neophodno. Ukoliko se ketoprofen primjenjuje u žena koje planiraju trudnoću i u žena u prva dva tromjesečja trudnoće, doza mora biti najniža moguća, a trajanje primjene ketoprofena najkraće moguće.

Ukoliko se primjenjuju u trećem tromjesečju trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina pa tako i ketoprofen, mogu imati sljedeće učinke na fetus:

- kardiopulmonalna toksičnost (s preranim zatvaranjem *ductus arteriosus* i pulmonalnom hipertenzijom)
- renalna disfunkcija koja može napredovati do renalnog zatajenja s oligohidramnionom.

Ukoliko se primjenjuju pri kraju trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina pa tako i ketoprofen, mogu imati sljedeće učinke na majku i novorođenče:

- moguće produljenje vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može očitovati već pri nižim dozama ketoprofena
- inhibicija kontrakcija maternice što može rezultirati produljenim i odgođenim porođajem.

U skladu s gore navedenim, ketoprofen je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće.

#### 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: somnolencija, omaglica ili konvulzije, omamljenost, umor i smetnje vida. Ti bolesnici ne bi smjeli upravljati motornim vozilima ili raditi sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti 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**

*Rijetko:* 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 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**

*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, gastralgija, melena, hematemeza.

Krvarenja u probavnom sustavu mogu ponekad imati smrtni ishod, posebice kod 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 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.

*Nepoznato:* glavobolja, promjene okusa.

**Pretrage**

*Rijetko:* povećanje tjelesne mase.

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

**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 nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

**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/upravljanje predoziranjem**

Ne postoji specifičan antidot koji bi se mogao primijeniti u slučaju predoziranja ketoprofenom. U slučaju predoziranja, 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 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 diazepam.

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 bradikina.

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

Bioraspoloživost 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 ponavljano 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 propisivanja 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**

25 (1x25) tvrda kapsula u PVC//Al blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **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-703569674

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

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 1993.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. travnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05. svibnja 2021.