

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal 50 mg
kapsula, tvrda

Ketonal forte 100 mg
filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

INN: KETOPROFEN

1 kapsula tvrda sadrži 50 mg ketoprofena.

1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg ketoprofena.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Opis: plavo-bijele neprozirne kapsule, izgled sadržaja: žućkasto bijeli prah

Filmom obložena tableta

Opis: svijetloplave, okrugle, bikonveksne tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketoprofen je nesteroidni antireumatik koji djeluje antiinflamatorno, analgetički i antipiretički. Upotrebljava se za ublažavanje bolova kod nekih sindroma bolesti, te za liječenje upalnih, degenerativnih i metaboličkih reumatskih oboljenja.

Indikacije za primjenu Ketonal kapsula i Ketonal forte tableta su sljedeće:

bolovi:

- posttraumatski bolovi
- postoperativni bolovi
- bolna menstruacija
- bolovi kod koštanih metastaza tumora

reumatske bolesti:

- reumatoidni artritis
- ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, reaktivni artritis
- giht, pseudogiht
- osteoartritis
- ekstraartikularni reumatizam (tendinitis, burzitis, kapsulitis ramena)

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

Doziranje:

Odrasli i adolescenti stariji od 15 godina:

Liječenje kapsulama Ketonal 50 mg:

Bolesniku se obično propiše po 1 kapsula Ketonala ujutro, u podne i uvečer.

Preporučena doza za liječenje reumatoidnog artritisa i osteoartroze je jedna kapsula od 50 mg svakih 6 sati.

Kod blage i umjerene boli te dismenoreje, preporučuje se po jedna kapsula od 50 mg svakih 6 do 8 sati.

Liječenje tabletama Ketonol forte 100 mg:

Uobičajena propisana doza je 1 tableta Ketonala forte, maksimalno dva puta dnevno.

Bolesnicima s reumatoidnim artritisom ili osteoartrozom obično se propisuje po jedna tableta Ketonala forte 100 mg dva puta dnevno.

Oralni oblici Ketonala mogu se kombinovati sa Ketonol čepićima, npr.:

- ujutro i u podne po 1 Ketonol kapsula (50 mg) i uvečer 1 Ketonol čepić (100 mg) ili
- ujutro 1 Ketonol forte tableta (100 mg) i uvečer jedan Ketonol čepić (100 mg).

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primjenom najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (pogledati dio 4.4).

Maksimalna dnevna doza ketoprofena iznosi 200 mg. Odnos između koristi i rizika treba pažljivo razmotriti prije početka liječenja sa dozom od 200 mg ketoprofena dnevno, a veće doze nisu preporučljive (pogledati dio 4.4.).

Stariji pacijenti:

Rizik od ozbiljnih posljedica od neželjenih djelovanja je veći kod starijih pacijenata. Ako je liječenje sa NSAIL neophodno, potrebno je upotrijebiti najnižu učinkovitu dozu, a pacijenta je potrebno pratiti na pojavu intestinalnog krvarenja na svake 4 sedmice nakon početka liječenja sa NSAIL.

Djeca i adolescenti mlađi od 15 godina

Ketonol je kontraindikovano kod djece i adolescenata mlađih od 15 godina (pogledati dio 4.3)

Način primjene

Ketonol kapsule i Ketonol forte tablete treba uzeti tokom ili nakon obroka, sa najmanje 100 ml vode ili mlijeka.

Pacijent uz kapsule istovremeno može uzeti antacide, čime se smanjuje mogućnost nastanka neželjenih dejstava ketoprofena na probavni sistem.

4.3. Kontraindikacije

Ketoprofen je kontraindiciran kod pacijenata koji su preosjetljivi na ketoprofen ili bilo koji od drugih sastojaka lijeka.

Primjena lijeka je također kontraindicirana:

- kod pacijenata sa anamnezom rinitisa, bronhospazma, astme, urtikarije ili alergijskih reakcija uzrokovanih primjenom ketoprofena ili supstanci sličnog djelovanja, kao što su ostali nesteroidni antiinflamatorni lijekovi ili salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina). Kod ovih pacijenata izvještavane su ozbiljne, ali rijetko fatalne anafilaktičke reakcije (pogledati dio 4.8)
- kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom
- u tretmanu perioperativnog bola kod ugradnje bypass-a koronarnih arterija (CABG)
- kod pacijenata sa anamnezom hronične dispepsije
- kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom ili anamnezom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, ulkusom ili perforacijama u bilo kom periodu u prošlosti
- kod pacijenata sklonih krvarenju
- kod pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjem
- kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem
- tokom zadnjeg trimestra trudnoće (pogledati dio 4.6.)
- kod djece mlađe od 15 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Treba izbjegavati istovremenu primjenu Ketonala sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primjenom najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (pogledati dio 4.2. i rizike od neželjenih dejstava na probavni trakt i kardiovaskularni sistem, navedeno dalje u tekstu).

Stariji pacijenti Kod starijih pacijenata može biti povećana učestalost neželjenih dejstava na NSAIL, naročito krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i perforacije, što može biti fatalno (pogledati dio 4.2.).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:

Krvarenje iz probavnog sistema, ulceracije i perforacije, koje mogu da budu i fatalne, izvještavale su se pri primjeni svih NSAIL. Promjene mogu da se jave u bilo kom periodu, sa ili bez prethodnih znakova upozorenja ili ranijih podataka u istoriji bolesti o ozbiljnim dešavanjima od strane probavnog sistema.

Određeni epidemiološki podaci ukazuju da ketoprofen posjeduje visok rizik od ozbiljnih neželjenih reakcija, na probavni sistem, karakterističnih za druge NSAIL, naročito u visokim dozama (pogledati dio 4.2 i 4.3).

Rizik od pojave GI krvarenja, ulceracija ili perforacija povećan je kod primjene većih doza NSAIL, kod pacijenata sa anamnezom ulkusa, naročito ako je kompliciran hemoragijom ili perforacijom (pogledati dio 4.3) te kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata liječenje treba započeti najnižom postojećom dozom.

Kod ovih pacijenata preporučuje se kombinirana terapija sa protektivnim sredstvima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline, ili druge lijekove koji povećavaju rizik od GI neželjenih dejstava (pogledati dio 4.5).

Pacijenti sa anamnezom GI toksičnosti, naročito stariji pacijenti, trebali bi prijaviti sve neobične gastrointestinalne simptome (posebno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta) i to u početnoj fazi tretmana.

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni lijekova koji povećavaju rizik od ulceracija i krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili lijekovi koji sprečavaju agregaciju trombocita, kao što je acetilsalicilna kiselina (pogledati dio 4.5).

Ako se kod pacijenata koji se liječe Ketonalom javi krvarenje iz gastrointestinalnog trakta ili ulceracije, liječenje treba odmah prekinuti.

NSAIL treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata sa anamnezom gastrointestinalnih oboljenja (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) zbog mogućeg pogoršanja ovih stanja (pogledati dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti:

Kod liječenja sa neselektivnim NSAIL prijavljena je povezanost sa zadržavanjem tečnosti i edemom; zbog toga, potrebno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje kod pacijenata koji u anamnezi imaju povišen krvni pritisak i/ili blagu do umjerenu kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAIL (naročito u većim dozama i kroz duži vremenski period) može biti povezana sa povećanim rizikom od arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda i moždani udar) (pogledati dio 4.4). Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se isključio taj rizik za ketoprofen.

Pacijenti sa nedovoljno kontrolisanim povišenim krvnim pritiskom kongestivnom srčanom insuficijencijom, uspostavljenom ishemijskom srčanom bolesti, oboljenjima perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnim oboljenjima, mogu primjenjivati ketoprofen samo nakon pažljive procjene. Slična

procjena treba biti provedena prije uvođenja dugotrajne terapije kod pacijenata sa riziko-faktorima za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, uživanje nikotina).

Pacijenti sa astmom i hroničnim rinitisom, hroničnim sinuzitisom i/ili nazalnim polipima, imaju veći rizik za pojavu alergijskih reakcija nakon primjene acetilsalicilne kiseline i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lijekova u odnosu na ostalu populaciju. Primjena ovog lijeka može inducirati napad astme ili bronhospazam, naročito kod pacijenata alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (pogledati dio 4.3).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija:

Ketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je zapaženo kod vanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se ketoprofen primjenjuje za ublažavanje povišene temperature ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Ketoprofen je kod alkoholičara potrebno primjenjivati sa posebnim oprezom.

Ozbiljne alergijske reakcije na koži, od kojih neke mogu biti fatalne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, javljaju se vrlo rijetko pri primjeni NSAIL (pogledati dio 4.8). Najveći rizik od pojave ovih reakcija je rani početak liječenja, te se većina alergijskih reakcija ispoljava u prvom mjesecu tretmana. Primjenu Ketonal treba prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezija na sluznicama ili ostalih znakova pojačane osjetljivosti.

Kao i sa drugim NSAIL, prilikom infektivnih bolesti, treba imati u vidu da antiinflamatorna, analgetska i antipiretička svojstva ketoprofena mogu da prikriju uobičajene znakove progresije infekcije, kao što je povišena tjelesna temperatura.

Primjenu lijeka treba prekinuti prije većih operativnih zahvata.

Primjena ketoprofena može smanjiti plodnost žena, te se ne preporučuje ženama koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoće pri začeću ili koje se podvrgavaju ispitivanjima neplodnosti, primjenu ketoprofena treba prekinuti.

Ako dođe do pojave vizualnih poremećaja poput zamagljenja vida, terapiju je potrebno prekinuti.

Kod pacijenata sa abnormalnim testovima jetrene funkcije, ili pak anamnezom jetrenih oboljenja, potrebno je vršiti periodičnu procjenu nivoa transaminaza, naročito tokom dugotrajne terapije.

Tokom primjene ketoprofena opisani su rijetki slučajevi žutice i hepatitisa.

Na početku liječenja mora se pomno pratiti bubrežna funkcija kod pacijenata sa zatajenjem srca, cirozom jetre, nefrozom, bolesnika koji primaju terapiju diureticima, bolesnika sa hroničnim oštećenjem bubrega, a naročito kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata primjena ketoprofena može izazvati smanjenje bubrežnog protoka krvi uzrokovano inhibicijom prostaglandina, te dovesti do bubrežne insuficijencije.

Važne informacije o pomoćnim sastojcima

Ketonal kapsule 50 mg i Ketonal tablete 100 mg sadrže laktozu. Stoga pomenute lijekove ne bi trebali uzimati pacijenti sa nasljednim problemom intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp-laktaze, ili pak malapsorpcijom glukoza-galaktoze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije medicinskih proizvoda koje se ne preporučuju

Ostali NSAID (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i salicilati u visokim dozama
Povećan rizik od krvarenja iz probavnog sistema i ulceracija.

Antikoagulansi (heparin i varfarin) i inhibitori agregacije trombocita (npr. tiklopidin, klopidogrel):
Povećan rizik od krvarenja (pogledati dio 4.4).
Ako je istovremena primjena neizbježna, pacijente je potrebno pažljivo nadgledati.

Litijum

Rizik od povećanja litijuma u plazmi, koji ponekad dostiže toksični nivo zbog smanjenog izlučivanja litijuma preko bubrega. Gdje se pokaže potrebnim, nivo litijuma u plazmi se treba pažljivo pratiti i prilagoditi nivo doziranja litijuma za vrijeme i nakon liječenja sa NSAIL.

Metotreksat pri dozama većim od 15 mg sedmično

Povećan rizik od hematološke toksičnosti metotreksata, posebno ako se primjenjuje u visokim dozama (više od 15 mg sedmično), vjerovatno je povezano sa istiskivanjem metotreksata vezanog za proteine plazme i smanjenim bubrežnim klirensom.

Kombinacije medicinskih proizvoda koje zahtijevaju oprez prilikom upotrebe

Diuretici

Pacijenti, naročito dehidrirani pacijenti, koji upotrebljavaju diuretike su u povećanom riziku od razvoja bubrežne insuficijencije, zbog smanjenja protoka kroz bubrege koji je izazvan sa inhibicijom prostaglandina. Ovakvi pacijenti se trebaju rehidrirati prije početka istovremenog liječenja i na početku liječenja im pratiti bubrežnu funkciju (pogledati dio 4.4).

ACE inhibitori i Antagonisti angiotenzina II

Kod pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti) istovremena primjena ACE inhibitora ili Antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju cikooksigenazu, može da dovede do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući mogućnost akutne bubrežne insuficijencije.

Metotreksat pri dozama manjim od 15 mg sedmično

Za vrijeme prvih sedmica kombinovanog liječenja, kompletna krvna slika bi se trebala kontrolisati sedmično. Ako se javi bilo kakva promjena bubrežne funkcije ili ako je pacijent starija osoba, kontrola bi se trebala raditi češće.

U slučaju istovremene primjene sa lijekovima kao što su antikoagulasi ili hidantoini (antiepileptici), može biti potrebno da se smanji doza ketoprofena.

Tenofovir

Kod pacijenata sa disfunkcijom rada bubrega koji su istovremeno upotrebljavali tenofovir disoproksil i velike doze ili nekoliko vrsta NSAIL prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije. Potreban je odgovarajući monitoring bubrežne funkcije kod istovremene primjene NSAIL i tenofovir disoproksila.

Kortikosteroidi

Povećan rizik od ulceracija ili krvarenja iz probavnog sistema (pogledati dio 4.4).

Pentoksifilin

Postoji povećan rizik od krvarenja. Zahtijeva se češće kliničko praćenje i češća kontrola vremena krvarenja.

Kombinacije medicinskih proizvoda koje se mogu uzeti u obzir

Antihipertenzivni lijekovi (beta blokatori, ACE inhibitori /inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima/, diuretici):

Ketoprofen smanjuje antihipertenzivni učinak (inhibicija sinteze vazodilatatornih prostaglandina).

Trombolitici

Povećan rizik od krvarenja.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

Povećan rizik od krvarenja iz probavnog sistema (pogledati dio 4.4)

Probenecid

Istovremena primjena probenecida može da značajno smanji klirens ketoprofena iz plazme.

Kombinacije koje se trebaju razmotriti

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od dodatne nefrotoksičnosti, naročito kod starijih pacijenata.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili embrijo/ fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških istraživanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja i srčane malformacije te gastrošize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od pojave kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na otprilike 1.5%. Vjeruje se da rizik raste povećanjem doze i dužine trajanja liječenja. Kod životinja je dokazano da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pre i post implantacijskim gubitkom, te embryo-fetalnom smrtnošću. Osim toga, kod životinja kod kojih su primjenjivani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze, izvještavana je povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne.

Od 20. sedmice trudnoće nadalje, primjena ketoprofena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljena su suženja arterioznog duktusa, nakon primjene ketoprofena u drugom trimestru trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka primjene. Radi navedenog, ketoprofen se ne bi trebao primjenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je to neophodno. Ako ketoprofen uzima žena tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje terapije što je moguće kraćim. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja ketoprofenu tokom nekoliko dana od 20. gestacijske sedmice nadalje. Primjena ketoprofena mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterioznog duktusa.

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

- kardiopulmunalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje ductus arteriosus-a i plućnom hipertenzijom)

bubrežnoj disfunkciji koja može dovesti do zatajenja bubrega sa oligohidramnionom;

Majka i novorođenče, na kraju trudnoće, mogu biti izloženi:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacionom učinku koji može da nastane čak i pri vrlo niskom dozama
- inhibiciji kontrakcije materice, što može da dovede do odloženog ili produženog porođaja.

Prema tome, primjena ketoprofena je kontraindicirana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju ketoprofena u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena ketoprofena kod dojilja.

Plodnost

Ako lijekovi koji sadrže ketoprofen se upotrebljavaju kod žena koje pokušavaju da zatrudne, doza lijeka treba da bude niska i trajanje liječenja što je moguće kraće.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Potrebno je pacijente upozoriti da NSAID mogu prouzrokovati neželjena dejstva na CNS kao što su vrtoglavica, vertigo, pospanost, uspavanost, zamagljen vid ili grčevi; u takvim slučajevima pacijenti trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8. Neželjena dejstva

Liječenje sa neselektivnim NSAID je povezano sa edemom, povišenim krvnim pritiskom i insuficijencijom srca,

Ako se jave ova ozbiljna neželjena dejstva, liječenje se mora prekinuti.

Klasifikacija neželjenih dejstava u skladu sa «MedDRA» po organskim sistemima i učestalosti pojave:

- Vrlo česta: ($\geq 1/10$)
- Česta: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Manje česta: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Rijetka: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Vrlo rijetka: ($< 1/10\ 000$) uključujući i sporadične izvještaje
- Nepoznata: (učestalost ne može biti procijenjena na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

rijetka: hemoragijska anemija

nepoznata: agranulocitoza, trombocitopenija, mijelosupresija

Poremećaji imunološkog sistema

nepoznata: anafilaktičke reakcije (uključujući i šok)

Psihijatrijski poremećaji

nepoznata: promjene raspoloženja

Poremećaji nervnog sistema

manje česta: glavobolja, vrtoglavica, nesanica

rijetka: parastezija

nepoznata: grčevi, disgeuzija

Smetnje vida

rijetka: zamagljenje vida (pogledati dio 4.4)

Poremećaji sluha i ravnoteže

rijetka: tinitus

Srčane bolesti

nepoznata: zatajenje srca

Vaskularne bolesti

nepoznata: hipertenzija, vazodilatacija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

rijetka: astma

nepoznata: bronhospazam (naročito kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilnu kiselinu i ostale NSAID), rinitis

Gastrointestinalni poremećaji

česta: dispepsija, mučnina, bol u stomaku, povraćanje

manje česta: opstipacija, dijareja, nadutost, gastritis

rijetka: stomatitis, peptički ulkus

nepoznata: egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, melena, hematemeza.

Najčešće, uočena neželjena dejstva se odnose na crijeva. Ulkusi na želucu, gastrointestinalne perforacije ili krvarenja, mogu da se razviju, što može da bude fatalno, naročito kod starijih pacijenata (pogledati dio 4.4).

Hepatobilijarni poremećaji

rijetka: hepatitis, povećanje transaminaza, povećani nivoi bilirubina usljed hepatitisa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

manje česta: osip, pruritus

nepoznata: reakcije fotosenzitivnosti, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne dermalne promjene, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

Poremećaj bubrega i urinarnog trakta

nepoznata: akutno zatajenje bubrega, tubulointestinalni nefritis, nefritički sindrom, abnormalni rezultati bubrežnih testova

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

manje česta: edem,

nepoznata: umor

Ispitivanja:

rijetka: povećanje tjelesne težine

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih NSAIL (naročito u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju), može biti povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (pogledati dio 4.4).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Slučajevi predoziranja izvještavani su sa dozama do 2.5 g ketoprofena. U većini slučajeva uočeni simptomi bili su benigni i ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i epigastričnu bol.

Ne postoje specifični antidoti kod predoziranje ketoprofenom. U slučajevima sumnje na opsežno predoziranje preporučuje se ispiranje želuca, a potrebno je poduzeti simptomatske i suportivne mjere kako bi se kompenzirala dehidracija, pratila urinarna ekskrecija te korigovala metabolička acidoza, ukoliko je prisutna.

Ako je prisutna bubrežna insuficijencija, hemodijaliza može biti korisna za uklanjanje cirkulirajućeg lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Farmakoterapijska skupina: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lijekovi, derivati propionske kiseline

ATC: M01AE03

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Ketoprofen posjeduje inhibitorni učinak na sintezu prostaglandina i leukotrijena putem inhibicije enzima ciklooksigenaze (preko najmanje dva izoenzima ciklooksigenaze-1 (COX-1) i ciklooksigenaze-

2 (COX-2)) koji kataliziraju sintezu prostaglandina u metabolizmu arahidonske kiseline. Kao i drugi NSAID, ketoprofen inhibira oba i COX-1 i COX-2 izoenzima. Ketoprofen stabilizira membrane lizozoma *in vitro* i *in vivo*, u visokim koncentracijama inhibira sintezu leukotrijena *in vitro* i sprečava nastanak bradikina *in vivo*.

Mehanizam antipiretičkog djelovanja ketoprofena nije poznat, vjerovatno inhibira sintezu prostaglandina u centralnom nervnom sistemu (najvjerovatnije u hipotalamusu).

Kod nekih žena ketoprofen ublažava simptome primarne dismenoreje, najvjerovatnije inhibicijom sinteze prostaglandina i/ili djelovanja prostaglandina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Ketoprofen se u probavnom sistemu brzo apsorbuje. Kod peroralne primjene 100 mg ketoprofena maksimalne plazmatske koncentracije (10,4 µg/ml) se dostižu u toku 1 sata i 22 minute. Bioraspoloživost ketoprofena nakon peroralne primjene doze od 50 mg je 90% i linearno raste sa povećanjem doze. Ketoprofen je racemična smjesa, ali je farmakokinetika oba enantiomera slična.

Distribucija

Ketoprofen se 99% vezuje za proteine plazme, primarno za albumin. Volumen distribucije u tkivima je od 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen prodire u sinovijalnu tekućinu. Tri sata nakon primjene 100 mg ketoprofena koncentracija u plazmi približno je 3 µg/ml, a u sinovijalnoj tekućini 1,5 µg/ml. Nakon devet sati, koncentracija u plazmi je 0,3 µg/ml, a u sinovijalnoj tekućini 0,8 µg/ml. To znači da ketoprofen sporo prodire u sinovijalnu tekućinu i sporo je napušta, pri čemu se njegova koncentracija u plazmi i dalje smanjuje. Apsorpcija ketoprofena je usporena, a koncentracija u plazmi nešto snižena ako bolesnik uzima ketoprofen zajedno s hranom, dok bioraspoloživost ostaje nepromijenjena. Nakon peroralne primjene ketoprofena (50 mg četiri puta na dan) zajedno s hranom najveća koncentracija bila je 3,9 µg/ml, a postignuta je za sat i pol - u upoređenju sa 2,0 µg/ml nakon dva sata ako se ketoprofen uzme na prazan želudac.

Stanje uravnotežene koncentracije ketoprofena postiže se nakon 24 sata primjene ketoprofena. Kod starijih bolesnika stanje ravnoteže pojavilo se nakon 8,7 sati i iznosilo je 6,3 µg/ml.

Metabolizam i eliminacija

Ketoprofen se intenzivno metabolizira pomoću mikrosomalnih enzima u jetri. Veže se s glukuronskom kiselinom i u takvom obliku izlučuje iz organizma. Nakon peroralne primjene, plazmatski klirens ketoprofena iznosi 1,16 ml/min/kg. Zbog brzog metabolizma biološko poluvrijeme je svega dva sata. Mokraćom se izluči do 80 % ketoprofena: najviše (više od 90 %) u obliku ketoprofen glukuronida; približno 10 % lijeka izluči se putem fecesa. **Posebne populacije pacijenata**

Oštećenje jetre

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, najvjerovatnije zbog hipoalbuminemije (nevezani biološki aktivni ketoprofen) koncentracije ketoprofena su u prosjeku udvostručene, stoga se preporučuje najniža dnevna doza ketoprofena koja obezbjeđuje dovoljan terapijski učinak.

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, klirens ketoprofena je smanjen. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom preporučuju se niže doze lijeka.

5.3. Preklinički podaci o neškodljivosti

Akutna toksičnost

Nakon peroralne primjene ketoprofena LD₅₀ kod miševa je bila 360 mg/kg, kod pacova 160 mg/kg, a kod kunića približno 1300 mg/kg. LD₅₀ ketoprofena nekoliko je puta veća od LD₅₀ indometacina.

Toksičnost nakon višekratne primjene

Pacovi su četiri sedmice peroralno dobijali po 2 mg ketoprofena na kilogram tjelesne, odnosno 6 mg/kg ili 18 mg/kg. Od 6 do 30 dana uginulo je 10% životinja koje su dobijale po 18 mg/kg, a kod nekih životinja pojavili su se ulkusi na sluznici probavnih organa. Jednaka doza ketoprofena kod pasa je izazvala samo ulkuse na sluznici probavnih organa, a nijedna životinja nije uginula. Od životinja koje

su dobijale 6 mg indometacina na kilogram tjelesne mase uginula je polovina; uginule su sve životinje koje su dobivale po 18 mg indometacina na kilogram tjelesne mase.

U šestomjesečnoj studiji pacovi su peroralno dobijali po 3 mg ketoprofena na kilogram tjelesne mase dnevno, odnosno 6 mg/kg ili 9 mg/kg. Nakon osme sedmice uginulo je 53% mužjaka koji su dobijali po 6 mg/kg, a nakon doze od 9 mg/kg 67% mužjaka i 20% ženki. Kod životinja koje su dobijale 9 mg/kg snizila se koncentracija svih proteina u plazmi te povećala masa slezene i jetre. Kod histopatoloških analiza tkiva preživjelih životinja nisu otkrivene karakteristične patološke promjene.

Kancerogenost, mutagenost i uticaj na plodnost

U dugotrajnijim toksikološkim ispitivanjima na miševima koji su peroralno dobijali do 32 mg ketoprofena na kilogram tjelesne mase dnevno nije utvrđeno kancerogeno djelovanje lijeka. *Amesov test* nije potvrdio mutagena svojstva. Ketoprofen nije uticao na plodnost mužjaka pacova koji su peroralno dobijali do 9 mg/kg/dan. Broj implantacija kod mužjaka pacova koji su dobijali po 6 ili 9 mg ketoprofena na kilogram tjelesne mase na dan se smanjio. Kod mužjaka pacova i pasa bila je poremećena spermatogeneza. Kod pasa i mužjaka majmuna koji su dobijali velike doze ketoprofena smanjila se masa testisa.

Teratogenost

Kod miševa koji su dobijali do 12 mg/kg/dan ketoprofena i pacova kojima je davano do 9 mg/kg/dan nisu dokazani teratogeni efekti i efekti lijeka na fetus. Doze ketoprofena koje su bile toksične za zečice ozlijedile su fetus, ali nisu djelovale teratogeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Ketonal 50 mg kapsua, tvrda

sadržaj kapsule: laktoza monohidrat, magnezij stearat, bezvodni koloidni silicij dioksid
vanjski dio kapsule: želatina, titan dioksid E171, plavo V E131

Ketonal 100 mg filmom obložena tableta

jezgra: magnezij stearat, bezvodni koloidni silicij dioksid, povidon, kukuruzni škrob, talk, laktoza monohidrat
ovojnica: metilhidroksipropilceluloza, makrogol 400, plavi indigotin E132, titan dioksid E171, talk, karnauba vosak

6.2. Inkompatibilnosti

Nema inkompatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

5 godina

Lijek se ne smije primjenjivati nakon datuma isteka roka trajanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

Ketonal 50 mg kapsula, tvrda

Bočica (od smeđeg lijevanog stakla, hidrolitička skupina III), kutije sa 25 kapsula od 50 mg ketoprofena.

Ketonal forte 100 mg filmom obložena tableta
20 filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru..

6.6. Uputstva za primjenu/rukovanje

Nema posebnih uputstava.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenija

IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ketonal 50mg kapsula, tvrda, 25 kapsula tvrdih u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1906/21, datum reg.: 12.05.2022

Ketonal forte 100mg filmom obložena tableta, 20 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-1905/21, datum reg.: 12.05.2022

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

22.12.2025.