

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal Akut 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ketoprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tvrda kapsula sadrži 186,10 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Opis: plavo-bijele, neprozirne, tvrde kapsule ispunjene žuto-bijelim sadržajem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketonal 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
- boli u donjem dijelu leđa.

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).

Potrebno je uzimati najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.)

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici izloženi su 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

Ketonal Akut kapsule primjenjuju se kroz usta. Kapsulu treba uzeti uz obrok ili nakon obroka, uz najmanje 100 ml vode ili mlijeka. Bolesnik može istodobno uzeti i antacide, koji će smanjiti mogućnost neželjenih učinaka ketoprofena na probavni sustav.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije primjene lijeka:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici s reakcijama preosjetljivosti u povijesti bolesti (npr. bronhospazam, napadi astme, rinitis, angioedem, urtikarija ili dr.) povezanih s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline ili nekog drugog nesteroidnog protuupalnog lijeka (NSAIL). Kod takvih bolesnika zabilježene su teške, rijetko smrtonosne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8.).
- bolesnici s aktivnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili anamnezom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije i/ili perforacije u probavnom sustavu
- bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u anamnezi povezanim s prethodnim liječenjem NSAIL-im
- bolesnici s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem
- bolesnici s poznatim fotoalergijskim ili fototoksičnim reakcijama tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima
- bolesnici s teškim zatajenjem srca
- bolesnici s teškom insuficijencijom bubrega
- bolesnici s teškom insuficijencijom jetre
- bolesnici s hemoragijskom dijatezom
- bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine)
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće
- u adolescenata i djece mlađih od 16 godina.

Ketonal 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 antikoagulanasa
- uz istodobnu primjenu antitrombotika
- uz istodobnu primjenu kortikosteroida
- uz istodobnu primjenu drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova
- 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 mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene, te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

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

Starije osobe:

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

Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega ili jetre:

Na početku liječenja, obavezno je pažljivo praćenje renalne funkcije kod bolesnika sa zatajenjem srca, cirozom i nefrozom, u bolesnika koji primaju terapiju diureticima, bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega, osobito ako je bolesnik starije dobi. U tih bolesnika, primjena ketoprofena može inducirati smanjenje bubrežnog protoka krvi što je uzrokovano inhibicijom prostaglandina, te može dovesti do renalne dekompenzacije.

Zabilježeno je također da nesteroidni protuupalni lijekovi uzrokuju različite oblike nefrotoksičnosti što može dovesti do intersticijskog nefritisa, nefrotskog sindroma i zatajenja bubrega.

U bolesnika s poremećajem testova funkcije jetre ili s anamnezom bolesti jetre, neophodno je periodično evaluirati razine transaminaza, osobito za vrijeme dugotrajnog liječenja. Opisani su rijetki slučajevi pojave žutice i hepatitisa uz ketoprofen.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:

Kod bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca neophodan je oprez, jer je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

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). Nedostatak podataka ne isključuje mogućnost istog rizika kod primjene ketoprofena.

Zabilježen je povećan rizik za arterijske trombotske događaje u bolesnika u kojih se nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (navedeno isključuje acetilsalicilatnu kiselinu) liječi perioperativna bol pri kirurškom zahvatu ugradnje premonice koronarnih arterija (CABG).

Primjenu ketoprofena treba pažljivo razmotriti u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, dokazanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Također, prije početka dugotrajnog liječenja, potrebno je pažljivo razmotriti primjenu ketoprofena u bolesnika s činiteljima 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 veća vjerojatnost za nastanak alergijskih reakcija nakon primjene acetilsalicilatne kiseline i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nego u općoj populaciji. Primjena ketoprofena može izazvati napadaj astme ili bronhospazam, pogotovo u osoba alergičnih na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL (vidjeti dio 4.3.).

Hiperkalemija:

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

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu:

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu: gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu koje mogu imati i smrtni ishod prijavljeni su kod svih NSAIL-a u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnju anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Određeni epidemiološki podaci sugeriraju da ketoprofen može biti povezan s visokim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, u odnosu na pojedine druge NSAIL-e, osobito u visokim dozama (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od krvarenja, ulceracija i perforacija je veći uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom.

Kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) potrebno je razmotriti u ovih bolesnika kao i u bolesnika kojima je potrebno istodobno liječenje lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, su peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), nikorandil ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina u niskoj dozi) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Oprez je potreban u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) zbog moguće egzacerbacije bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, a osobito starije osobe, treba upozoriti da liječniku prijave svaki neobičan abdominalni simptom (osobito krvarenje iz probavnog sustava), naročito na početku liječenja.

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

Sistemske lupus eritematozus (SLE) i miješana bolest vezivnog tkiva:

U bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom i miješanom bolesti vezivnog tkiva može biti povećan rizik nastanka aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Utjecaj na plodnost žena:

Primjena ketoprofena može poremetiti fertilitet 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.

Kožne reakcije:

Ozbiljne kožne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, su vrlo rijetko prijavljene uz primjenu NSAIL-a (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik od pojave ovih reakcija je na početku liječenja i to najčešće unutar prvog mjeseca liječenja. Primjenu ketoprofena potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija:

Ketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varičelama. Kada se ketoprofen primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U

izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Poremećaji vida:

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

Pomoćne tvari:

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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne smiju primjenjivati u samoliječenju:

Kombinacija s antikoagulantima, antitromboticima, drugim NSAIL, kortikosteroidima 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):

Povećani rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

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

Antitrombotici (inhibitori agregacije trombocita, tj. tiklopidin, klopido­grel, acetilsalicilatna kiselina u niskoj dozi):

Postoji povećan rizik gastrointestinalnog krvarenja kod istodobne primjene s NSAIL.

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

Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata:

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) jer to može povećati rizik od nuspojava, osobito gastrointestinalne ulceracije i krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Kortikosteroidi:

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

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):

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

Ne preporučuje se istodobna primjena ketoprofena s ovim lijekovima:

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 većim od 15 mg/tjedan:

Povećan je rizik za nastanak hematološke toksičnosti metotreksata, osobito kada se primjenjuje u većim dozama (> 15 mg/tjedan), što može biti posljedica istiskivanja metotreksata iz veze s proteinima plazme i smanjenja renalnog klirensa metotreksata.

Pemetreksed (bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [klirens kreatinina 45 ml/min do 80 ml/min]):

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjeni bubrežni klirens NSAIL-a).

Istodobna primjena ketoprofena s ovim lijekovima zahtjeva poseban oprez:

Lijekovi i terapijske skupine koje mogu potaknuti hiperkalemiju:

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

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

Diuretici:

Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici koji se liječe diureticima imaju povećan rizik razvoja zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubrežni izlaz izazvan 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 ili starijih bolesnika) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i akutno zatajenje bubrega.

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedan:

Tijekom prvih tjedana istodobne terapije ketoprofenom i metotreksatom potrebno je jednom tjedno kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Ako bolesnik ima promijenjenu bubrežnu funkciju ili je bolesnik stariji, kontrolu kompletne krvne slike je potrebno raditi češće.

Pemetreksed (bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom)

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjeni bubrežni klirens zbog NSAIL-a). Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Pentoksifilin:

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

Tenofovir disoproksil fumarat

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

Nikorandil

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

Deferasiroks

Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije i krvarenja.

Srčani glikozidi

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

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

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

Probenecid:

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti klirens ketoprofena iz plazme.

Ciklosporin, takrolimus:

Rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba.

Trombolitici:

Povećan je rizik od krvarenja.

Kinolonski antibiotici:

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

Mifepriston:

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

Zidovudin:

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenjeTrudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija, te gastrohize, nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije bio je povišen, s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se kako se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, poznato je da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pre- i post-implantacijskim gubitkom i embrio-fetalnim letalitetom. Pored toga, kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze prijavljena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ketoprofena može uzrokovati oligohidramniju 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 oligohidramnija ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje ketoprofenom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- renalnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore).

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

- prolongacija vremena krvarenja, anti-agregacijski učinak koji se može javiti čak i pri vrlo

niskim dozama.

- inhibicija uterinih kontrakcija što rezultira odgođenim ili produženim porodom.

U skladu s navedenim, ketoprofen je kontraindiciran za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Podaci o izlučivanju ketoprofena u humano mlijeko nisu dostupni. Primjena ketoprofena u dojilja se ne preporučuje.

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

Bolesnike treba upozoriti na potencijalne simptome koji se mogu javiti nakon primjene ketoprofena kao što su somnolencija, omaglica, konvulzije, omamljenost, umor i poremećaj vida te ih savjetovati da ne smiju upravljati motornim vozilima niti rukovati strojevima ukoliko se neki od ovih simptoma pojave.

4.8. Nuspojave

Klasifikacija nuspojava prema MedDRA organskim sustavima i učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

vrlo rijetko ($< 1/10000$);

nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

U odraslih osoba zabilježene su sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemoragična anemija

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

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: anafilaktičke reakcije (uključujući šok), angioedem.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiponatremija, hiperkalemija (vidi dio 4.4.).

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: konfuzija, promjene raspoloženja.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija

Rijetko: parestezije

Nepoznato: konvulzije, disgeuzija, depresija, halucinacije, vertigo, malaksalost, omamljenost, aseptični meningitis (osobito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima poput sistemskog eritematoznog lupusa (SLE), miješane bolesti vezivnog tkiva) sa simptomima: ukočeni vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4.).

H A L M E D

14 - 08 - 2026

O D O B R E N O

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljen vid (vidjeti dio 4.4.)

Nepoznato: optički neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus.

Srčani poremećaji

Nepoznato: srčano zatajenje.

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, vaskulitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: astma, astmatski napad.

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

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

Gastrointestinalno krvarenje ponekad može biti fatalno, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis, povećanje vrijednosti jetrenih enzima u krvi, povišenje razine serumskog bilirubina zbog jetrenih poremećaja.

Nepoznato: poremećaj funkcije jetre, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež kože

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis, nefritički sindrom, poremećene vrijednosti testova funkcije bubrega.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: edemi, umor.

Pretrage

Rijetko: povećanje tjelesne težine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi predoziranja s dozama do 2,5 g ketoprofena. U većini slučajeva, opaženi simptomi su bili benigni i ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju. Također se mogu javiti glavobolja, rijetko proljev, dezorijentiranost, ekscitacija, koma, omaglica, tinitus, nesvjestica te povremeno konvulzije. Treba očekivati i nuspojave koje se viđaju nakon predoziranja s derivatima propionske kiseline, poput hipotenzije, bronhospazma i gastrointestinalnog krvarenja.

U slučaju teškog trovanja moguće je akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

Postupanje kod predoziranja

Nema specifičnog antidota za predoziranje ketoprofenom. U slučajevima kod kojih se sumnja na masivno predoziranje, preporučuje se ispiranje želuca i uvođenje simptomatske i suportivne terapije, radi kompenzacije dehidracije, te nadziranje izlučivanja urina i korigiranje acidoze, ukoliko je prisutna.

Unutar jednog sata od predoziranja može se primijeniti aktivni ugljen. Alternativno, u odraslih se može provesti ispiranje želuca unutar jednog sata od uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Potrebno je osigurati izlučivanje dovoljne količine urina.

Funkciju bubrega i jetre potrebno je pažljivo pratiti. Ako je prisutno zatajenje bubrega, hemodijaliza može biti korisna za uklanjanje lijeka iz cirkulacije.

Bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 4 sata nakon uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Učestale ili produljene konvulzije treba liječiti diazepamom primijenjenim intravenski.

Ostale mjere provode se ovisno o kliničkom stanju bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivati propionske kiseline

ATK oznaka: M01AE03

Mehanizam djelovanja

Ketonal Akut je neselektivni nesteroidni antireumatik koji djeluje protuupalno, analgetski i antipiretski.

Ketoprofen inhibira sintezu prostaglandina i leukotriena inhibicijom enzima ciklooksigenaze: najmanje dva izoenzima, ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2), koji kataliziraju sintezu prostaglandina u metabolizmu arahidonske kiseline.

Ketoprofen stabilizira lizosomske membrane *in vitro* i *in vivo*. U visokim koncentracijama ketoprofen ima inhibitorni učinak na sintezu leukotriena *in vitro* i posjeduje antibradikininsku aktivnost.

Mehanizam antipiretskog djelovanja ketoprofena nije poznat. Vjerojatno inhibira sintezu prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (najvjerojatnije u hipotalamusu).

U nekih žena, ketoprofen smanjuje simptome primarne dismenoreje vjerojatno zbog inhibicije sinteze i/ili učinka prostaglandina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ketoprofen se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Nakon oralne primjene 100 mg ketoprofena, vršna koncentracija u plazmi (10,4 mikrograma/ml) postiže se za 1 sat i 22 minute. Bioraspoloživost ketoprofena nakon oralne primjene doze od 50 mg iznosi 90% i linearno se povećava s dozom. Ketoprofen je racemična mješavina, međutim farmakokinetika oba enantiomera je slična.

Distribucija

Ketoprofen je 99% vezan na proteine plazme, primarno na albumin. Volumen raspodjele u tkivima iznosi 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen penetrira u sinovijalnu tekućinu. Tri sata nakon primjene 100 mg ketoprofena, koncentracija u plazmi je približno 3 mikrograma/ml, a u sinovijalnoj tekućini je 1,5 mikrograma/ml. Nakon devet sati, njegova je koncentracija u plazmi 0,3 mikrograma/ml, a u sinovijalnoj tekućini je 0,8 mikrograma/ml. Ketoprofen polako prodire u sinovijalnu tekućinu i isto se tako polako eliminira iz nje, dok se njegova koncentracija u plazmi i dalje smanjuje. Ako se ketoprofen uzme s hranom, njegova apsorpcija je sporija, a koncentracija u plazmi blago smanjena, međutim, njegova bioraspoloživost je ista. Nakon oralne primjene 50 mg ketoprofena s hranom četiri puta dnevno, vršna koncentracija od 3,9 mikrograma/ml postiže se za 1,5 sat, u usporedbi s 2,0 mikrograma/ml nakon dva sata kod primjene ketoprofena na prazan želudac. Ravnotežne koncentracije ketoprofena postižu se nakon 24 sata. U starijih bolesnika, ravnotežna koncentracija od 6,3 mikrograma/ml je postignuta nakon 8,7 sati.

Biotransformacija i eliminacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira putem mikrosomalnih enzima u jetri; konjugira se s glukuronskom kiselinom i u tom obliku eliminira iz tijela. Nakon peroralne primjene, njegov je klirens u plazmi 1,16 ml/min/kg. Zbog brzog metabolizma, njegovo biološko poluvrijeme iznosi samo 2 sata. Do 80% ketoprofena se izlučuje urinom, uglavnom (preko 90%) u obliku ketoprofen glukuronida, a približno 10% se izlučuje fecesom. U bolesnika s insuficijencijom bubrega, ketoprofen se eliminira sporije, a njegovo biološko poluvrijeme se produžuje za jedan sat.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre:

U bolesnika s insuficijencijom jetre, vjerojatno zbog hipoalbuminemije (nevezani biološki aktivan ketoprofen), koncentracija ketoprofena se približno udvostručuje, što zahtijeva primjenu najniže dnevne doze ketoprofena koja omogućuje dostatan terapijski učinak.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s insuficijencijom bubrega, klirens ketoprofena je smanjen. Kod teške insuficijencije, neophodno je smanjenje doze.

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

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Kapsula (tijelo bijele boje):

želatina

titanijev dioksid (E171)

Kapsula (kapica plave boje):

želatina

titanijev dioksid (E171)

boja Patentblue V (E131)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u bočicama:

5 godina

Rok valjanosti lijeka u PVC/Al i/ili PVC/TE/PVDC/Al blisteru:

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 tvrdih kapsula u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem, u kutiji.

10 tvrdih kapsula u PVC/Al blisteru i/ili PVC/TE/PVDC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-754111428

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.08.2026.

H A L M E D
14 - 08 - 2026
O D O B R E N O