

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Svaka vrećica sadrži 25 mg ketoprofena, što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Svaka dvodijelna vrećica sadrži 50 mg ketoprofena, što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu u vrećici.

Bijele do žućkaste granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Ketonal Rapid granule indicirane su u odraslih za simptomatsko liječenje boli i upala kod stanja kao što su:

- posttraumatska upala
- bolna i upalna stanja u stomatologiji, otorinolaringologiji, urologiji i pulmologiji
- bolni artritis
- reumatoidni artritis
- ankilozni spondilitis
- izvanzglobni reumatizam

Pedijatrijska populacija

Ketonal Rapid granule indicirane su u adolescenata u dobi od 16 godina i starijih za simptomatsko i kratkotrajno liječenje boli i upale, sa ili bez vrućice, kao primjerice kod stanja koja zahvaćaju osteoartikularni sustav, postoperativne boli i otitis.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.)

Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici:

Dvije vrećice odgovaraju dozi od 50 mg ketoprofena, do tri puta na dan (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata, tri puta na dan)

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici:

Jedna vrećica odgovara dozi od 50 mg ketoprofena, do tri puta na dan (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata, tri puta na dan)

Maksimalna dnevna doza ketoprofena je 200 mg. Prije početka liječenja neophodno je pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi liječenja ketoprofenom u dozi od 200 mg na dan; veće doze se ne preporučuju (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

Liječnik treba pažljivo odrediti dozu i može odrediti manju dozu od gore navedenih, ako je potrebno. (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjiti početnu dozu i držati bolesnika na najmanjoj učinkovitoj dozi (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena ketoprofena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se smanjiti početnu dozu i održavati terapiju s najmanjom učinkovitom dozom. Individualnu prilagodbu doze trebalo bi razmotriti tek nakon uspostavljanja dobre podnošljivosti početne doze. Potrebno je pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena ketoprofena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Otvaranjem vrećice dobiva se doza od 25 mg ketoprofena (što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata).

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Otvaranjem vrećice na mjestu označenom s „pola doze“ dobiva se doza od 25 mg ketoprofena (što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata).

Otvaranjem vrećice na mjestu označenom s „puna doza“, dobiva se doza od 50 mg ketoprofena (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata).

Za pripremu oralne otopine, molim pogledajte dio 6.6.

Otopina se mora uzeti uz hranu.

4.3. Kontraindikacije

Ketonal Rapid ne smije se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, na acetilsalicilatnu kiselinu ili bilo koji drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- bolesnici s reakcijama preosjetljivosti u povijesti bolesti kao što su bronhospazam, napadi astme, akutni rinitis, urtikarija, nosni polipi, angioneurotski edem ili druge reakcije alergijskog tipa na ketoprofen ili tvari sa sličnim mehanizmom djelovanja (npr. acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili drugi NSAIL). Kod tih bolesnika su zabilježene teške, rijetko smrtonosne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8).

- bolesnici s bronhalnom astmom u anamnezi
- aktivni peptički ulkus/krvarenje ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dvije ili više odvojenih, dokazanih epizoda krvarenja ili ulceracije) u anamnezi
- gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, ili kronična dispepsija u anamnezi
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacije kao rezultat prethodne terapije NSAIL-om u anamnezi
- leukopenija, trombocitopenija
- Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis
- gastritis
- teško zatajenje srca
- teška insuficijencija jetre (ciroza jetre, teški hepatitis)
- teška insuficijencija bubrega
- hemoragijska dijateza i drugi poremećaji koagulacije, osobe s poremećajima hemostaze
- za vrijeme intenzivnog liječenja diureticima
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma. (vidjeti dio 4.2. te dijelove o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima u nastavku).

Mora se izbjegavati istodobna primjena ketoprofena i drugih NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Gastrointestinalna (GI) krvarenja, ulceracije i perforacije: 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 ili ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u prijašnjoj anamnezi.

Određeni epidemiološki podaci sugeriraju da ketoprofen može biti povezan s povišenim rizikom od teške gastrointestinalne toksičnosti, u odnosu na pojedine druge NSAIL-e, osobito u visokim dozama (vidjeti također dijelove 4.2. i 4.3.).

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antitrombotici kao što je acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili nikorandil (vidjeti dio 4.5.).

U bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od GI 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. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe) potrebno je razmotriti u ovih bolesnika kao i u bolesnika koji primaju niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dio u nastavku i dio 4.5.).

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.

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.).

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

Kožne reakcije:

Teške 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.). Veći rizik od pojave ovih reakcija je na samom početku liječenja i u većini slučajeva reakcije se javljaju unutar prvog mjeseca liječenja. Primjenu ketoprofena potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

Ketonal Rapid granule ne utječu na niskokalorične ili kontrolirane dijete i mogu se davati i dijabetičarima.

Ketonal Rapid granule ne sadrže gluten; stoga lijek nije kontraindiciran u osoba s celijakijom.

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).

Pedijatrijska populacija:

U nekih pedijatrijskih bolesnika liječenih ketoprofenlizinatom zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, povremeno teška i ulceracije (vidjeti dio 4.8). Stoga se ovaj lijek treba primjenjivati pod liječničkim nadzorom i liječnik treba procijeniti režim doziranja od slučaja do slučaja.

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu i adolescente mlađe od 16 godina.

Bolesnike s trenutnom ili bolešću probavnog sustava u anamnezi potrebno je pomno nadzirati zbog moguće pojave probavnih poremećaja, posebno gastrointestinalnog krvarenja.

Bolesnici s aktivnim peptičkim ulkusom ili peptičkim ulkusom u anamnezi:

NSAIL-e treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8 - Nuspojave).

Mjere opreza

Kardiovaskularna, bubrežna i jetrena disfunkcija:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ketoprofen treba primjenjivati s posebnim oprezom s obzirom na to da se lijek uglavnom eliminira putem bubrega.

Na početku liječenja, potrebno je pažljivo praćenje renalne funkcije kod bolesnika sa zatajenjem srca, cirozom i nefrozom, u bolesnika koji primaju terapiju diureticima u bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega, osobito ako je bolesnik starije dobi. U tih bolesnika, primjena ketoprofena može dovesti do smanjenja bubrežnog protoka krvi, uzrokovanog inhibicijom prostaglandina, što može dovesti do renalne dekompenzacije (vidjeti dio 4.3 – Kontraindikacije).

Oprez je također potreban i u bolesnika koji su na terapiji diureticima ili kod kojih je vjerojatno da su hipovolemični jer je u njih povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Kao i svi NSAIL, ovaj lijek može povišiti razinu dušika iz ureje i kreatinina u plazmi.

Kao i kod drugih inhibitora sinteze prostaglandina, lijek se može povezati s nuspojavama na bubrežnom sustavu koje mogu dovesti do glomerularnog nefritisa, nekroze bubrežne papile, nefrotskog sindroma i akutnog zatajenja bubrega.

U bolesnika s abnormalnim testovima jetrene funkcije ili bolesti jetre u anamnezi, razine transaminaza treba povremeno provjeravati, osobito tijekom dugotrajne terapije. Kao i kod drugih NSAIL-a, lijek može uzrokovati mala prolazna povećanja nekih jetrenih parametara, kao i značajna povećanja SGOT i SGPT. Ako se primijeti značajno povećanje ovih parametara, liječenje treba prekinuti.

Opisani su rijetki slučajevi žutice i hepatitisa kod liječenja ketoprofenom.

Kod dugotrajnog liječenja ovim lijekom potrebno je napraviti testove funkcije jetre i bubrega te provjeriti krvnu sliku.

Stariji bolesnici imaju veću predispoziciju za smanjenje funkcije bubrega, kardiovaskularnog ili jetrenog sustava.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Kao i kod svih NSAIL-a, tako i kod ovoga, potrebno je pažljivo razmotriti liječenje bolesnika s postojećom nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću, kao što je to potrebno i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Aдекватno praćenje i odgovarajuće upute su potrebne u bolesnika s pozitivnom anamnezom hipertenzije i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca jer su zabilježeni zadržavanje tekućine i edemi povezani s liječenjem NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih NSAIL (osobito u visokim dozama i za dugotrajno liječenje) može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se isključio sličan rizik za ketoprofenlizinat.

Prijavljen je povećani rizik od fibrilacije atrija povezan s primjenom NSAIL-a.

Može doći do pojave hiperkaliemije, osobito u bolesnika s dijabetesom, bubrežnom insuficijencijom i/ili pri istodobnom liječenju lijekovima koji potiču hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.5).

U ovim slučajevima potrebno je pratiti razine kalija.

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 varicelama. 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 pogoršavaju.

Lijek treba primijeniti s oprezom u bolesnika s alergijskim manifestacijama ili prethodnom alergijom.

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može poremetiti plodnost u žena (vidjeti dio 4.6.).

Respiratorne bolesti:

Kao i svi nesteroidni protuupalni lijekovi, primjena ketoprofena u bolesnika s bronhalnom astmom ili alergijskom dijatezom može izazvati asmatsku krizu.

U bolesnika s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom

postoji veća vjerojatnost za nastanak alergijskih reakcija na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili nesteroidne protuupalne lijekove u odnosu na opću populaciju. Primjena ketoprofena može izazvati napadaj astme ili bronhospazam, pogotovo u osoba alergičnih na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL (vidjeti dio 4.3.). Zbog interakcije lijeka s metabolizmom arahidonske kiseline, kod astmatičara i predisponiranih osoba može doći do bronhospazma, a možda i do šoka i drugih alergijskih pojava.

Poremećaj vida:

U slučaju pojave poremećaja vida, kao što je zamagljen vid, liječenje treba prekinuti.

Ketonal Rapid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hematopoetskim poremećajima, sistemskim eritemskim lupusom ili mješovitim poremećajima vezivnog tkiva.

Ketonal Rapid granule sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuju se kombinacije sa sljedećim lijekovima

Drugi NSAIL (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata (>3 g/dan): istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može povećati rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja zbog sinergističkog učinka.

Antikoagulansi (heparin i antagonisti vitamina K [kao što je varfarin], NSAIL-i mogu pojačati učinke antikoagulansa kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.

Povećan je rizik od krvarenja, zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastrointestinalne sluznice (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je pomno kliničko praćenje.

Inhibitori agregacije trombocita (tiklopidin i klopidoogrel): povećan rizik od krvarenja zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastrointestinalne sluznice (vidjeti dio 4.4.). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnika treba pažljivo nadzirati.

Litij (opisano uz primjenu različitih NSAIL-a)

Istodobna primjena litija i ketoprofena može uzrokovati smanjeno izlučivanje litija putem bubrega te posljedično povećanje razine litija u serumu do toksičnih razina. Gdje je neophodno, potrebno je pratiti koncentracije litija u serumu i prilagoditi njegovu dozu tijekom i nakon liječenja ketoprofenom i drugim NSAIL.

Metotreksat u dozama većim od 15 mg/tjedan ili više

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

Između prekida liječenja ili početka liječenja ketoprofenom i primjene metotreksata mora proći najmanje 12 sati.

Hidantoini (npr. fenitoin) i sulfonamidi

Toksični učinci tih lijekova mogu se povećati.

Kombinacije sa sljedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene

Medicinski proizvodi i terapijske skupine koje mogu dovesti do pojave hiperkalijemije (tj. kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II, NSAIL, heparini (niska molekularna težina ili nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim)

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kada se gore spomenuti lijekovi primjenjuju istodobno.

Tenofovir

Istodobna primjena tenofovirdizoproksil fumarata i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Diuretici

Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici koji se liječe diureticima imaju povećan rizik od razvoja zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubrege izazvanog inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike treba rehidrirati prije istodobne primjene ova dva lijeka te pratiti funkciju bubrega kada se liječenje započne (vidjeti dio 4.4.). NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidriranih bolesnika i 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. Stoga kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebno u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani, a potrebno je razmotriti i praćenje bubrežne funkcije na početku istodobnog liječenja.

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedan

Povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa zbog općenitog djelovanja protuupalnih agensa. 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.

Kortikosteroidi

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

Pentoksifilin

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

Zidovudin

Povećan je rizik toksičnosti vezano za eritrocite, uslijed učinka na retikulocite, s pojavom teške anemije tjedan dana nakon početka liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Preporučuje se redovito pratiti broj eritrocita i retikulocita 1 do 2 tjedna nakon početka liječenja s ketoprofenlizinatom.

Sulfonilureje

NSAIL mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureja putem njihovog istiskivanja s mjesta vezanja za proteine plazme.

Srčani glikozidi

NSAIL mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i povećati koncentraciju glikozida u plazmi. Ipak, farmakokinetička interakcija ketoprofena i digoksina nije dokazana.

Nikorandil

Istodobna primjena nikorandila i NSAIL-a može povećati rizik od ozbiljnih komplikacija kao što su gastrointestinalne ulceracije, perforacije i hemoragija (vidjeti dio 4.4.).

Kombinacije sa sljedećim lijekovima treba uzeti u obzir

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

NSAIL mogu smanjiti učinak antihipertenziva. Liječenje NSAIL-om može smanjiti njihov antihipertenzivni učinak inhibicijom sinteze vazodilatatora prostaglandina.

Mifepriston: Učinkovitost kontracepcijske metode teoretski može biti smanjena zbog antiprostaglandinskih svojstava nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Postoje neki dokazi koji sugeriraju da istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova na dan primjene doze prostaglandina ne utječe nepovoljno na učinke mifepristona ili prostaglandina na sazrijevanje vrata maternice ili kontraktilnost maternice i ne smanjuje kliničku učinkovitost medicinskog prekida trudnoće.

Intrauterini kontracepcijski sustavi (IUD): Učinkovitost sustava može biti smanjena, što može dovesti do trudnoće.

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba.

Trombolitici

Povećan je rizik od krvarenja.

Antiagregacijski lijekovi (tiklopidin i klopidoogrel) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Probenecid

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti klirens ketoprofena iz plazme, a posljedično koncentracije ketoprofena u plazmi mogu biti povećane; ta interakcija može biti posljedica inhibicijskog mehanizma na mjestu bubrežne tubularne sekrecije i glukuronokonjugacije i zahtijeva prilagodbu doze ketoprofena.

Kinolonski antibiotici: Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama pokazuju da NSAIL mogu povećati rizik od napadaja povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja napadaja.

Difenilhidantoin i sulfonamidi: Kod istodobne primjene s ketoprofenom može biti potrebno smanjiti dozu difenilhidantoina ili sulfonamida zbog visokog afiniteta ketoprofena da se veže na proteine.

Gemeprost: Smanjena učinkovitost gemeprosta.

Izbjegavajte unos alkohola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu ketoprofena tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće treba izbjegavati.

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 gastroshize, nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povišen, s manje od 1 %, na približno 1,5 %. Vjeruje se kako se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, pokazalo se je da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pre- i post-implantacijskim gubitkom i embrio-fetalnim mortalitetom. Pored toga, kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze prijavljena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ketoprofen se ne smije primjenjivati osim ako to nije

nužno potrebno.

Od 20. tjedna 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 tromjesečju trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka primjene. Radi navedenoga, tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće, ketoprofen se ne smije primjenjivati, osim u slučaju krajnje potrebe. Ako se ketoprofen primjenjuje kod žene koja nastoji zatrudnjeti, ili za vrijeme prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što je moguće manja, a trajanje terapije što je moguće kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja ketoprofenu tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena ketoprofena mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterioznog duktusa.

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

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterioznog duktusa i pulmonalna hipertenzija)
 - renalnoj disfunkciji, koja može progredirati do zatajenja bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore).
- majku i novorođenče, na kraju trudnoće:
 - prolongaciji vremena krvarenja te antitrombocitnom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama.
 - inhibiciji uterinih kontrakcija što rezultira odgođenim ili produženim porodom.

Primjena lijeka neposredno prije poroda može uzrokovati promjene u hemodinamici male cirkulacije nerođenog djeteta s ozbiljnim posljedicama na disanje.

U skladu s navedenim, ketoprofen je kontraindiciran za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

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

Plodnost

Primjena NSAIL može smanjiti plodnost kod žena, te se ne preporučuje ženama koje žele zatrudnjeti. Primjena Ketonal Rapid granula, kao i bilo kojih drugih lijekova za inhibiciju sinteze prostaglandina i ciklooksigenaze, ne preporučuje se u žena koje namjeravaju zatrudnjeti. Kod žena s poteškoćama sa začećem, ili žena koje su na pretragama zbog neplodnosti, neophodno je razmotriti obustavu primjene NSAIL.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ketonal Rapid granule ne utječu ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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

4.8. Nuspojave

Najčešće zapažene nuspojave su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti: peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad može biti fatalno, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

Mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti bili su prijavljeni nakon primjene (vidjeti dio 4.4). Manje često je zabilježena pojava gastritisa.

Povraćanje, proljev i reakcije preosjetljivosti zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima u dojenčadi i djece.

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

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 ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U odraslih osoba su zabilježene sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije					aseptični meningitis, limfangitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava			hemoragična anemija		agranulocitoza, trombocitopenija, zatajenje koštane srži, hemolitička anemija, neutropenija, leukopenija, aplastična anemija, leukocitoza, trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktičke reakcije (uključujući šok), preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiponatrijemija, hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Psihijatrijski poremećaji					konfuzija, promjene raspoloženja, ekscitabilnost, insomnia, depresija, halucinacije. U jednog pedijatrijskog bolesnika koji je uzeo dvostruko

					veću dozu od preporučene u SmPC-u također su se pojavili tjeskoba i poremećaj ponašanja
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica, somnolencija, vrtoglavica	parestezije	diskinezija, sinkopa	konvulzije, disgeuzija, tremor, hiperkinezija
Poremećaji oka			zamagljen vid (vidjeti dio 4.4.)		periorbitalni edem
Poremećaji uha i labirinta			tinitus		
Srčani poremećaji					srčano zatajenje, palpitacije, fibrilacija atrijska i tahikardija
Krvožilni poremećaji				hipotenzija	hipertenzija, vazodilatacija, vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja			astma	edem laringosa	bronhospazam (naročito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID), rinitis, dispneja, laringospazam, akutno respiratorno zatajenje (jedan slučaj, sa smrtnim ishodom, prijavljen je kod astmatičara i bolesnika osjetljivog na acetilsalicilatnu kiselinu)
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija, mučnina, abdominalna bol, povraćanje	konstipacija, dijareja, flatulencija, gastritis, nelagodnost u trbuhu	stomatitis, peptički ulkus, kolitis		pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija (ponekad fatalna).

					osobito u starijih osoba - vidjeti dio 4.4), pankreatitis, pireksija, gastralgija, peptički ulkus, duodenalni ulkus, žgaravica, edem usta, melena, hematemeza, hiperklorhidrija, bol u želucu, erozivni gastritis, edem jezika
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, povećanje vrijednosti jetrenih enzima u krvi, povišenje razine serumskog bilirubina, žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež kože			fotoosjetljivost, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne erupcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, Lyell's sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, eritem, egzantem, makulopapilarni osip, purpura, dermatitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hematurija	akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis, nefritis ili nefritički sindrom, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, retencija vode/natrija s mogućim

					edemom, akutna tubularna nekroza, renalna papilarna nekroza, oligurija, poremećene vrijednosti testova funkcije bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi, umor, periferni edem, zimica		astenija, edem lica	
Pretrage			povećanje tjelesne težine		

Kliničke studije 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.).

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, bol u epigastriju, bol u abdomenu, glavobolju, omaglicu i dijareju.

Hipotenzija, respiratorna depresija i gastrointestinalno krvarenje zabilježeni su kod teškog predoziranja.

Bolesnika treba odmah prebaciti u specijalistički centar kako bi se započelo simptomatsko liječenje.

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.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: M01AE03

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina putem inhibicije enzima ciklooksigenaze.

Dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperoksidge PGG₂ i PGH₂ koji su prekursori prostaglandina PGE₁, PGE₂, PGF₂ i PGD₂, te ujedno prostaciklina PGI₂ i tromboksana (TxA₂ i TxB₂). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina može utjecati na druge upalne medijatore, kao što su kinini, uzrokujući dodatan neizravni učinak povrh izravnog učinka.

Farmakodinamički učinci

Ketoprofen u obliku soli lizinata, 2-(3-benzofenil) propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem, pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Sol ketoprofenlizinata topljivija je od ketoprofenske kiseline.

Ketoprofen u obliku soli lizinata ima značajan analgetski učinak koji je povezan s njegovim protuupalnim i centralnim djelovanjem istodobno. Ketoprofenlizinat u obliku soli pokazuje antipiretsko djelovanje bez utjecaja na uobičajene termoregulacijske procese.

Bolne upalne manifestacije se eliminiraju ili budu ublažene, čime se povećava pokretljivost zglobova.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ketoprofen u obliku soli lizinata ima bolju topljivost u usporedbi s ketoprofenskom kiselinom.

Apsorpcija

Doza u obliku granula za oralnu otopinu omogućava unos djelatne tvari već vodenoj otopini. To dovodi do brzog povećanja koncentracija u plazmi i brzog postizanja maksimalne koncentracije u plazmi. To je klinički izraženo bržim početkom djelovanja i povećanim intenzitetom analgetskog i protuupalnog djelovanja.

Kinetički profil djeteta ne razlikuje se od onog kod odrasle osobe.

Distribucija

Ponovljena primjena ne mijenja kinetiku lijeka niti uzrokuje nakupljanje lijeka u organizmu.

Ketoprofen je 95-99 % vezan na proteine plazme.

Značajne razine ketoprofena nakon sistemske primjene zabilježene su u tkivu tonzila i u sinovijalnoj tekućini.

Biotransformacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira: 60-80% djelatne tvari nakon sistemske primjene nalaze se u obliku metabolita u urinu.

Eliminacija

Izlučivanje je brzo i odvija se poglavito putem bubrega: 50% djelatne tvari koja je primijenjena sistemski izlučuje se urinom unutar 6 sati.

Pedijatrijska populacija

Kinetički profil kod djece ne razlikuje se od onog u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon oralne primjene, LD₅₀ vrijednosti ketoprofenlizinata su u štakora bile 102 mg/kg te miševa 444 mg/kg što odgovara 30 do 120 puta više od aktivne doze koja ima protuupalni i analgetski učinak u životinja.

Nakon intraperitonealne primjene, LD₅₀ vrijednosti ketoprofenlizinata su u štakora bile 104 mg/kg, odnosno 610 mg/kg u miševa.

Dugotrajna oralna primjena u štakora, psa i majmuna ketoprofenlizinatom, u dozama koje su jednake ili više od preporučenih terapijskih doza, nisu uzrokovale nikakve toksične učinke.

Pri visokim dozama zabilježene su gastrointestinalne promjene i promjene na bubrezima, koje se mogu pripisati poznatim nuspojavama uzrokovanim nesteroidnim protupalnim lijekovima.

U produljenim ispitivanjima toksičnosti na kunićima pri oralnoj i rektalnoj primjeni dokazano je da se ketoprofen bolje podnosi kada se primjenjuje rektalno. U ispitivanjima podnošljivosti kod kunića s intramuskularnom primjenom, sol ketoprofenlizinata pokazala se podnošljivom.

Ketoprofenlizinat *u in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti nije pokazao mutageni učinak.

Ispitivanja kancerogenosti na štakorima i miševima nisu ukazala na kancerogeni potencijal ketoprofena.

Što se tiče embrio-feto toksičnosti i teratogenosti nesteroidnih protupalnih lijekova u životinja vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

povidon

okus mente (sadrži maltodekstrin i arapsku gumu)

natrijev klorid

saharin natrij

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne mjere čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici su dostupne u papir/Al/PE vrećici, u kutiji.

Veličine pakiranja: 12, 15, 18 i 30 vrećica.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici su dostupne u papir/Al/PE vrećici, u kutiji.

Veličine pakiranja: 30 dvodijelnih vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ispraznite sadržaj vrećice u pola čaše vode (50 ml) i dobro promiješajte oko 30 sekundi, dok se sve granule ne otope.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ispraznite sadržaj vrećice u punu čašu vode (100 ml) i dobro promiješajte oko 30 sekundi, dok se sve granule ne otope.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Republika Hrvatska.

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

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici: HR-H-503154212

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici: HR-H-678289012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. siječnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. ožujka 2025.