

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. **NAZIV GOTOVOG LIJEKA**
KNAVON® 100 mg/2 ml injekcije
ketoprofenum

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

1 ml otopine sadržava 50 mg ketoprofena.

Jedna ampula s 2 ml otopine sadržava 100 mg ketoprofena.

Za pomoćne tvari vidjeti poglavlje 6.1. "Popis pomoćnih tvari".

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra, bezbojna ili slabo žućkaste boje.

4. **KLINIČKI PODACI**

4.1. **Terapijske indikacije**

Knavon je namijenjen liječenju:

- reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, osteoartritisa
- akutnog napada gihta
- izvanzglobnog reumatizma: burzitis, fibrozitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis
- bolova u donjem dijelu leđa mišićno-koštanog podrijetla i lumboishialgije
- ostalih bolova mišićno-koštanog podrijetla
- bolova i upale nakon ortopedskih i drugih kirurških zahvata.

4.2. **Doziranje i način primjene**

Knavon injekcije se primjenjuju duboko u glutealni mišić, a doza je 50 -100 mg svaka 4 sata, do maksimalno 200 mg/dan. Nakon postizanja zadovoljavajućeg terapijskog učinka, preporuča se liječenje nastaviti Knavon kapsulama ili tabletama. Ne preporuča se primjena Knavon injekcija dulja od 3 dana.

Starije osobe

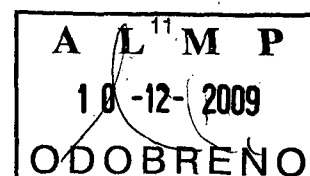
U početku liječenja kao i tijekom terapije održavanja treba primjenjivati najmanju učinkovitu dozu.

Djeca

Budući da nema dovoljno podataka o djelotvornosti i neškodljivosti primjene ketoprofena u djece, doziranje u djece nije utvrđeno.

Knavon injekcije namijenjene su za intramuskularnu primjenu. Ne smiju se primjenjivati intravenskim putem!

Da bi se pojava neželjenih učinaka svela na najmanju moguću mjeru preporučuje se primjena najmanje učinkovite doze lijeka u najkraćem vremenu potrebnom za ublažavanje simptoma (vidjeti poglavlje 4.4).



4.3. Kontraindikacije

Knavon se ne smije primijeniti u bolesnika u kojih postoji:

- preosjetljivost na ketoprofen ili na neki od pomoćnih sastojaka lijeka
- preosjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove
- pozitivni anamnestički podaci o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sustavu vezani uz terapiju lijekovima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR)
- aktivni peptički vrijed ili krvarenje odnosno anamneza recidivirajućeg peptičkog vrijeda/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- teško zatajenje srca
- teško poremećena funkcija bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min).

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju pojave alergijske reakcije pri primjeni Knavona treba odmah prekinuti primjenu lijeka.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Knavona s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjeni učinci mogu se smanjiti na najmanju mjeru ukoliko se primjenjuje najmanja učinkovita doza tijekom najkraćeg vremena primjene.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu: Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAR. U bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti poglavlje 4.3) i u starijih bolesnika, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu se povećava uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

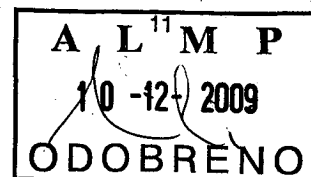
Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i poglavlje 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. inhibitorima protonske crpke).

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

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrijeda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (vidjeti poglavlje 4.5).

Ukoliko tijekom primjene Knavona dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

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



Starije osobe: Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci: Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajivanju srca, budući da je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

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

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

U bolesnika sa smanjenim protokom krvi u bubrezima (stariji bolesnici, bolesnici sa zatajenjem srca ili disfunkcijom bubrega odnosno jetre, bolesnici u sepsi, oboljeli od sistemskog lupus eritematodesa, diabetes mellitusa, kroničnog glomerulonefritisa, te oni koji uzimaju diuretike), postoji povećani rizik oštećenja bubrega, jer Knavon može smanjiti stvaranje prostaglandina koji djeluju potpuno u održanju bubrežne prokrvljenosti. Kako se Knavon izlučuje uglavnom putem bubrega, bolesnike sa značajno smanjenom funkcijom bubrega valja redovito kontrolirati i po potrebi smanjiti dozu, kako bi se izbjeglo nakupljanje lijeka.

U bolesnika s astmom primjena Knavona može izazvati astmatski napad. U bolesnika u kojih se nakon primjene nekog drugog nesteroidnog protuupalnog lijeka javio bronhospazam, angioedem, urtikarija ili rinitis, postoji povećani rizik od nastanka alergijske reakcije zbog križne preosjetljivosti na ove lijekove.

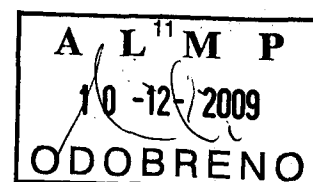
Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, na nesteroidne protuupalne lijekove, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko (vidjeti poglavlje 4.8). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAR-a. Ukoliko tijekom primjene Knavona dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Knavon injekcije nisu namijenjene za intravensku primjenu!

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena ketoprofena i nekih lijekova može dovesti do interakcija:

- *acetilsalicilna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi* – ne smiju se primjenjivati istodobno jer se povećava mogućnost nastanka nuspojava
- *antikoagulansi (npr. varfarin), sulfonamidi, hidantoini (npr. fenitoin) i drugi lijekovi koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme* – istodobna primjena može uzrokovati porast koncentracije ovih lijekova u plazmi, zbog čega je ponekad potrebno smanjiti njihovu dozu (inhibitori agregacije trombocita mogu produljiti protrombinsko vrijeme) (vidjeti poglavlje 4.4)
- *metotreksat* – moguće su ozbiljne interakcije pri istodobnoj primjeni visokih doza metotreksata i nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i ketoprofen



- *mifepriston* – primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova unutar 8-12 dana nakon primjene mifepristona može smanjiti učinak mifepristona.

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima uzimaju sljedeće lijekove:

- *antihipertenzive* - istodobna primjena može smanjiti antihipertenzivni učinak ovih lijekova
- *diuretike* - istodobna primjena može smanjiti diuretski učinak te je pri istodobnoj primjeni povećan rizik nefrotoksičnosti nesteroidnih protuupalnih lijekova
- *srčane glikozide* – nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pogoršati srčano zatajivanje, smanjiti glomerularnu bubrežnu filtraciju te povećati plazmatsku koncentraciju srčanih glikozida
- *litij* - istodobna primjena može uzrokovati smanjenje izlučivanja i povećanje razine litija u serumu
- *ciklosporin* - pri istodobnoj primjeni povećan je rizik bubrežnih nuspojava -
- *kortikosteroide* - pri istodobnoj primjeni povećan je rizik nuspojava probavnog sustava (ulceracija, krvarenje) (vidi poglavlje 4.4)
- *antitrombotike i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina* – povećani rizik krvarenja iz probavnog sustava
- *kinolonske antibiotike* - pri istodobnoj primjeni povećan je rizik pojave konvulzija.

4. 6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu zabilježila embriotoksični učinak ketoprofena. Epidemiološki podaci kod ljudi upućuju na prihvatljivu neškodljivost ketoprofena tijekom trudnoće.

Ipak, preporuka je da se primjena ketoprofena u trudnoći izbjegava osim kada je to neophodno. U tom slučaju potrebno je prekinuti njegovu primjenu tjedan dana prije očekivanog poroda, zbog toga što nesteroidni protuupalni lijekovi mogu uzrokovati prerano zatvaranje duktusa arteriozusa ili trajnu plućnu hipertenziju u novorođenčeta. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu odgoditi početak poroda.

Dojenje

Ketoprofen se u majčino mlijeko izlučuje u tragovima.

Ukoliko je primjena lijeka neophodna u dojlja, potrebno je razmotriti korist za majku u odnosu na moguće štetne posljedice za dojenče, te temeljem toga odlučiti o prekidu, odnosno nastavku dojenja.

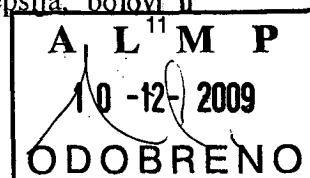
4. 7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U nekih se bolesnika mogu javiti nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava. Takvi bolesnici ne bi smjeli upravljati motornim vozilima ili strojevima.

4. 8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće nuspojave NSAR-a su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti peptički vrijed, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih osoba (vidjeti poglavlje 4.4). Nakon primjene lijeka zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u



trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti poglavlje 4.4). Rjeđe je zabilježena pojava gastritisa. Kao i pri liječenju drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, mogući su rijetki slučajevi kolitisa i proktitisa.

Krvožilni poremećaji

Kod terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima od nuspojava zabilježeni su edemi, i hipertenzija.

Srčani poremećaji

Zatajenje srca.

Poremećaji živčanog sustava

Ostale blaže nuspojave koje se rjeđe javljaju uključuju: glavobolju, omaglice, umor, vrtoglavicu, poremećaj sna, optički neuritis.

Pri liječenju nesteroidnim protuupalnim lijekovima, mogu se javiti, iako rijetko, i sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti ili anafilaksija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Fototoksične reakcije, eksfolijativni dermatitis, osip, svrbež, urtikarija, purpura, angioedem te vrlo rijetko bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom). Lokalna reakcija na koži može biti praćena boli i žarenjem.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Intersticijski nefritis, akutna bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom.

Poremećaji jetre i žuči

Prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima u krvi, a vrlo rijetko može doći i do ozbiljnih nuspojava kao što su žutica i hepatitis.

Psihijatrijski poremećaji

Halucinacije, blaga konfuzija, promjene raspoloženja.

Poremećaji oka

Smetnje vida.

Poremećaji uha i labirinta

Smetnje sluha (tinitus).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična i hemolitička anemija.

Klinička i epidemiološka ispitivanja ukazuju na moguću povezanost primjene nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (osobito dugotrajne primjene u visokim dozama) s povećanim rizikom za nastanak arterijskih trombotičkih događaja (srčanog infarkta ili moždanog udara) (vidjeti poglavlje 4.4).

U slučaju teže nuspojave, primjenu Knavon injekcija treba odmah prekinuti!

4.9. Predoziranje

Kao i kod ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, predoziranje ketoprofenom rijetko dovodi do većeg toksičkog učinka. Pri akutnom predoziranju najčešće se opaža pospanost, bol u trbuhu praćena povraćanjem, a rijetko može doći i do hipotenzije, bronhospazma i krvarenja iz probavnog trakta.

U slučaju predoziranja, primjenu lijeka valja prekinuti i poduzeti simptomatsko liječenje uz uobičajene mjere za održanje normalne funkcije organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nesteroidni protuupalni i antireumatski lijek – derivat propionske kiseline.

ATK oznaka: M01AE03

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

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

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

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

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

Analgetsko djelovanje ketoprofena posljedica je blokade stvaranja bolnih živčanih impulsa na periferiji, dok bi antibradikininsko djelovanje ketoprofena moglo biti dodatno uključeno u uklanjanje boli.

5. 2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršna koncentracija ketoprofena u plazmi od 10 mg/l nakon primjene doze od 100 mg postiže se nakon 0,5 – 0,75 h.

Raspodjela

Za proteine plazme vezano je oko 99% ketoprofena (čimbenici koji smanjuju vezivanje su ciroza jetre i poodmakla životna dob). Ketoprofen sporo prodire u sinovijalnu tekućinu, ali je isto tako sporo napušta kad njegova koncentracija u krvi opadne.

Metabolizam

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

Izlučivanje

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

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

5. 3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinička ispitivanja teratogenosti, mutagenosti i karcinogenosti nisu dala naznake o rizicima upotrebe ketoprofena u čovjeka.

Nema dodatnih podataka koji bi bili relevantni za propisivača.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6. 1. Popis pomoćnih tvari

L-arginin

Citratna kiselina hidrat

Benzilni alkohol

Voda za injekcije.

6. 2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6. 3. Rok valjanosti

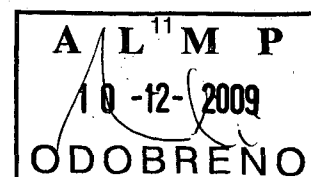
2 godine.

6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C, zaštićeno od svjetla.

6. 5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

10 staklenih ampula s 2 ml otopine.



6. 6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili optadnih materijala koji potječu od lijeka
Nema posebnih zahtjeva.
7. **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska
8. **KLASA I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
9. **KLASA I DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET ILI OBNOVE ODOBRENJA**
Klasa i datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
UP/I-530-10/96-01/164; 04.11.1996.

Klasa i datum zadnje obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
UP/I-530-09/04-02/117; 09. 12. 2004.
10. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**
10.-12-2009

