

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ketonal<sup>®</sup> DUO, 150 mg, kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, tvrde

INN: ketoprofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda sadrži ukupno 150 mg ketoprofena.

Ketoprofen se nalazi u obliku peleta; u kapsuli se nalaze dve vrste peleta: **neobložene pelete** bele boje iz kojih se ketoprofen oslobađa brzo i **obložene pelete** žute boje iz kojih se ketoprofen oslobađa sporo; neobložene pelete čine 60% sadržaja kapsule, a obložene 40% sadržaja kapsule.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna kapsula sadrži 20 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda

Tvrda kapsula s plavom kapicom i providnim telom, napunjena belim i žutim peletama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ketoprofen je nesteroidni antireumatski lek sa antiinflamatornim, analgetičkim i antipiretičkim dejstvom. Koristi se za simptomatsko lečenje inflamatornih, degenerativnih i metaboličkih reumatskih bolesti i smanjenje bola kod nekih sindroma bola.

Indikacije za upotrebu Ketonal DUO kapsula su sledeće:

*Bol:*

- posttraumatski bol,
- postoperativni bol,
- dismenoreja,
- bolovi kod tumorskih metastaza na kostima.

*Reumatska oboljenja:*

- reumatoidni artritis,
- seronegativni spondiloartritis (ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis),
- giht, pseudogiht,
- osteoartritis,
- ekstraartikularni reumatizam (tendinitis, burzitis, kapsulitis ramena).

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

## **Odrasli i adolescenti stariji od 15 godina:**

Uobičajena propisana doza je 150 mg, jednom dnevno.

Neželjena dejstva leka se mogu svesti na najmanju moguću meru upotrebom najmanje efektivne doze u najkraćem mogućem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Maksimalna dnevna doza ketoprofena iznosi 200 mg. Potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije pre započinjanja terapije sa 150 mg ketoprofena dnevno (jedna kapsula leka Ketonal DUO). Primena doza većih od maksimalne dnevne doze se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

## **Posebne populacije**

### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pacijenti treba da dobiju najmanju dnevnu dozu ketoprofena, jer već i ova doza obezbeđuje željeni terapijski efekat (videti odeljak 5.2). Primena leka Ketonal DUO kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, dozu ketoprofena treba smanjiti u skladu sa smanjenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Primena leka Ketonal DUO kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

### Stariji pacijenti

Stariji pacijenti su u povećanom riziku od ozbiljnih posledica neželjenih dejstava.

Ukoliko je primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, potrebno je primeniti najmanju dozu i po započinjanju NSAIL terapije pacijenta treba pažljivo pratiti na svake 4 nedelje zbog opasnosti od gastrointestinalnog krvarenja.

### Deca i adolescenti mlađi od 15 godina

Lek Ketonal DUO je kontraindikovan kod dece i adolescenata mlađih od 15 godina (videti odeljak 4.3).

### Način primene

Oralna upotreba.

Lek Ketonal DUO treba uzimati tokom ili nakon obroka, sa najmanje 100 mL vode ili mleka. Kapsule se ne smeju gristi niti žvakati.

Pacijent može istovremeno uzimati antacide, čime se smanjuje mogućnost pojave neželjenih dejstava ketoprofena na gastrointestinalni trakt.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu (ketoprofen) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Ovaj lek je takođe kontraindikovan:

- kod pacijenata sa anamnezom astme, urtikarije, bronhospazma, rinitisa ili alergijske reakcije na ketoprofen ili lekove sličnog delovanja kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ili salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina); teške, međutim retko sa smrtnim ishodom, anafilaktičke reakcije preosetljivosti su prijavljene kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.8);
- kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom;
- u terapiji bola koji se javlja nakon operacije premošćavanja koronarne arterije graftom (CABG, engl. *coronary artery bypass graft*);
- kod pacijenata sa anamnezom hronične dispepsije;
- kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, ili kod pacijenata sa anamnezom bilo kakvog gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije;
- kod pacijenata sa hemoragijskom dijatezom;
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega;

- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre;
- tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6);
- kod dece mlađe od 15 godina.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Ketonal DUO sa NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum primenom najmanje efektivnih doza tokom što kraćeg vremenskog perioda neophodnog za postizanje kontrole (olakšanje) simptoma bolesti (videti odeljak 4.2, i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Stariji pacijenti:

Kod starijih pacijenata se učestalije javljaju neželjene reakcije na NSAIL, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacija što može biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

##### Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije

Kod primene svih NSAIL, bilo kada tokom terapije, sa ili bez znakova upozorenja ili sa ranijim ozbiljnim gastrointestinalnim događajima, prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacija, koji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Neki epidemiološki dokazi ukazuju da ketoprofen, u poređenju sa nekim drugim NSAIL, može biti udružen sa visokim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, naročito u visokim dozama (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacije se povećava sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o ranijem ulkusu, naročito ako je došlo do komplikacija u vidu krvarenja ili perforacije (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti najmanjim mogućim dozama.

Kod ovih pacijenata je potrebno uzeti u obzir i kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji niskim dozama acetilsalicilne kiseline ili drugim lekovima koji povećavaju gastrointestinalni rizik (videti u nastavku teksta i odeljak 4.5).

Pacijente sa anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, naročito starije pacijente, treba upozoriti da prijave lekaru bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama lečenja.

Savetuje se oprez kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji lekovima koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Kada se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije jave kod pacijenata koji uzimaju ketoprofen, terapiju treba prekinuti.

NSAIL treba davati sa oprezom kod pacijenata sa anamnezom gastrointestinalnog oboljenja (npr. ulcerozni kolitis, Kronova bolest), s obzirom na to da može doći do pogoršanja ovih oboljenja (videti odeljak 4.8).

##### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Neophodan je oprez kod pacijenata sa anamnezom hipertenzije i/ili blage do umerene kongestivne srčane insuficijencije, s obzirom na to da su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i edema udruženi sa NSAIL terapijom.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na to da primena nekih NSAIL (naročito u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda) može biti udružena sa blagim povećanjem rizika od arterijskih

trombotičnih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka koji bi mogli da isključe ovaj rizik za ketoprofen.

Kao i kod primene svih NSAIL, potrebna je pažljiva procena prilikom primene ketoprofena kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dijagnostikovanim ishemijskim oboljenjem srca, oboljenjem perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem, kao i pre započinjanja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularna oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

#### Maskiranje simptoma postojećih infekcija

Ketoprofen može maskirati simptome infekcije, što može odložiti uvođenje odgovarajuće terapije i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je primećeno kod vanbolničke stečene bakterijske pneumonije i kod bakterijskih komplikacija varičele. Ukoliko se ovaj lek primenjuje u terapiji groznice ili za ublažavanje bola kod infekcije, preporučuje se praćenje infekcije.

U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ukoliko simptomi traju ili se pogoršavaju.

Pacijenti sa astmom udruženom sa hroničnim rinitisom, hroničnim sinuzitisom i/ili nazalnom polipozom su pod većim rizikom od pojave alergija na acetilsalicilnu kiselinu i/ili NSAIL u odnosu na ostatak populacije. Primena ovog leka može dovesti do astmatičnih napada ili bronhospazma, posebno kod osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (videti odeljak 4.3).

Na početku terapije, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, cirozom i nefrozom, kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega, naročito ako su u pitanju stariji pacijenti. Kod ovih pacijenata, primena ketoprofena može indukovati smanjenje renalnog protoka krvi uzrokovanog inhibicijom prostaglandina i dovesti do dekompenzacije bubrega.

Kod pacijenata sa abnormalnim funkcionalnim testovima jetre ili sa anamnezom oboljenja jetre, periodično treba određivati vrednosti transaminaza, naročito tokom dugotrajne terapije.

Pri primeni ketoprofena opisani su retki slučajevi žutice i hepatitisa.

Ako se javi poremećaj vida kao što je zamućenje vida, terapiju treba prekinuti.

Ovaj lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata obolelih od alkoholizma.

Prilikom primene NSAIL veoma retko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije (videti odeljak 4.8), neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Čini se da je rizik od ovih reakcija najviši na početku terapije, a u najvećem broju slučajeva početak reakcije se javlja tokom prvog meseca terapije. Terapiju ketoprofenom treba prekinuti čim se pojavi prvi osip, mukozne lezije ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

Kao i kod drugih NSAIL, ako postoji infektivno oboljenje, treba uzeti u obzir da antiinfektivne, analgetičke i antipiretičke osobine ketoprofena mogu maskirati uobičajene znake progresije infekcije, kao što je groznica.

Primenu ketoprofena treba prekinuti pre velike hirurške intervencije.

Primena ketoprofena, kao i kod drugih NSAIL, može oštetiti plodnost kod žena, pa se primena ovog leka ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju problema sa plodnošću ili koje su podvrgnute ispitivanjima steriliteta, treba uzeti u obzir prekid terapije ketoprofenom.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po jednoj kapsuli sa modifikovanim oslobađanjem, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

##### Lekovi koji se ne preporučuju u kombinaciji sa ketoprofenom

*Ostali lekovi iz grupe NSAIL (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata:*  
Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

*Antikoagulansi (heparin i varfarin) i inhibitori agregacije trombocita (npr. tiklopidin, klopidogrel)*

Povećan rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Ako se ne može izbeći istovremena primena, pacijenta treba pažljivo pratiti.

##### *Litijum*

Ketoprofen može povećati koncentraciju litijuma u krvi, ponekad dostižući toksične vrednosti, usled smanjene eliminacije litijuma. Kada je potrebno, koncentraciju litijuma u plazmi treba pažljivo pratiti a doze litijuma prilagoditi tokom i nakon terapije NSAIL.

##### *Metotreksat u dozama većim od 15 mg/nedeljno*

Povećan rizik od hematološke toksičnosti metotreksata, naročito ako se primenjuju visoke doze (>15 mg/nedeljno), što se verovatno dešava zbog istiskivanja metotreksata sa mesta vezivanja za protein plazme i njegovog smanjenog bubrežnog klirensa.

##### Istovremena primena lekova sa ketoprofenom koja zahteva oprez

##### *Diuretici*

Pacijenti i, naročito, dehidrirani pacijenti koji uzimaju diuretike su pod povećanim rizikom od razvoja bubrežne insuficijencije kao posledice smanjenja bubrežnog protoka krvi uzrokovanog inhibicijom prostaglandina. Ove pacijente treba rehidrirati pre započinjanja istovremene terapije i pratiti funkciju bubrega kada se započne sa terapijom (videti odeljak 4.4).

##### *ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti) istovremena primena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju.

##### *Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/nedeljno*

Tokom prvih nedelja kombinovane terapije, potrebno je praćenje krvne slike jednom nedeljno. Ako kod pacijenata postoje bilo kakve promene funkcije bubrega ili ako se radi o starijim pacijentima, praćenje ovih vrednosti mora biti češće.

##### *Tenofovir:*

Kod pacijenata sa faktorima rizika od disfunkcije bubrega, koji su istovremeno koristili tenofovirdizoproksil i velike doze ili nekoliko vrsta nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), zabeleženi su slučajevi akutne insuficijencije jetre. Odgovarajuća kontrola funkcije bubrega je neophodna pri istovremenoj upotrebi NSAIL i tenofovirdizoproksila.

##### *Kortikosteroidi*

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

##### *Pentoksifilin*

Postoji povećan rizik od krvarenja. Potrebno je češće kliničko praćenje, kao i češće određivanje vremena krvarenja.

##### Uzeti u obzir primenu sledećih lekova sa ketoprofenom

*Antihipertenzivi (beta blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, diuretici)*

Rizik od smanjenja antihipertenzivnog dejstva (NSAIL inhibiraju vazodilatatorne prostaglandine).

##### *Probenecid*

Istovremena primena probenecida može u značajnoj meri da smanji klirens ketoprofena iz plazme.

### Razmotriti primenu sledećih lekova sa ketoprofenom

*Ciklosporin, takrolimus*

Rizik od aditivnih nefrotoksičnih efekata, posebno kod starijih pacijenata.

*Trombolitici*

Povećan rizik od krvarenja.

*Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)*

Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativne efekte na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja i malformacija srca i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane trudnoće. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije bio je povećan od manje od 1%, do oko 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužinom trajanja terapije. Kod životinja je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitka ploda pre- i post-implantacije, kao i porasta embrio-fetalnog letaliteta. Pored toga, povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljena je kod životinja koji su dobijali inhibitore sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ketoprofen ne treba primenjivati osim ako to nije zaista neophodno. Ako se ketoprofen primenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne, ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, treba primenjivati male doze, a dužinu terapije treba svesti na najmanju moguću meru.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti plod riziku od:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem ductus arteriosus i plućnom hipertenzijom)
- disfunkcije bubrega, koja može progredirati do insuficijencije bubrega sa oligohidramnozom;

Zatim, na kraju trudnoće, majku i novorođenče riziku od:

- mogućeg produženja vremena krvarenja; antiagregacioni efekti se mogu javiti čak i kod primene veoma malih doza.
- inhibicije kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Kao posledica svega navedenog, primena ketoprofena je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju ketoprofena u humano mleko.

Ne preporučuje se primena leka Ketonol DUO kod dojlja.

### Plodnost

Ako ketoprofen koristi žena koja pokušava da zatrudni, dozu treba održavati što manjom, a lečenje što je moguće kraćim.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Pacijente treba upozoriti o mogućoj pojavi pospanosti, vrtoglavice ili konvulzija i savetovati ih da ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama ako se ovi simptomi jave.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Prilikom primene NSAID prijavljeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija.

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija terapiju ketoprofenom treba prekinuti.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti, u opadajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/1000$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/10000$ );

veoma retko (<1/10000); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene prilikom primene ketoprofena kod odraslih:

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Retko: hemoragijska anemija

Nepoznata učestalost: agranulocitoza, trombocitopenija, insuficijencija koštane srži

#### **Poremećaji imunskog sistema**

Nepoznata učestalost: anafilaktičke reakcije (uključujući šok)

#### **Psihijatrijski poremećaji**

Nepoznata učestalost: promene raspoloženja

#### **Poremećaji nervnog sistema**

Povremeno: glavobolja, vrtoglavica, pospanost

Retko: parestezije

Nepoznata učestalost: konvulzije, dizgeuzija

#### **Poremećaji oka**

Retko: zamućenje vida (videti odeljak 4.4)

#### **Poremećaji uha i labirinta**

Retko: tinitus

#### **Kardiološki poremećaji**

Nepoznata učestalost: srčana insuficijencija

#### **Vaskularni poremećaji**

Nepoznata učestalost: hipertenzija, vazodilatacija

#### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Retko: astma

Nepoznata učestalost: bronhospazam (naročito kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na acetilsalicilnu kiselinu i druge NSAIL), rinitis

#### **Gastrointestinalni poremećaji**

Često: dispepsija, mučnina, abdominalni bol, povraćanje

Povremeno: konstipacija, dijareja, gasovi, gastritis

Retko: stomatitis, peptički ulkus

Nepoznata učestalost: pogoršanje kolitisa ili Kronove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, melena, hematemeza.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su poremećaji gastrointestinalnog sistema. Mogu se javiti i ulkus želuca, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, koje ponekad može biti sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

#### **Hepatobilijarni poremećaji**

Retko: hepatitis, povećane vrednosti transaminaza, povećane koncentracije bilirubina u serumu zbog hepatitisa

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Povremeno: osip, pruritus

Nepoznata učestalost: fotosenzitivne reakcije, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozna erupcija uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

#### **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema**

Nepoznata učestalost: akutna bubrežna insuficijencija, tubulointesticijalni nefritis, nefritički sindrom, poremećaj funkcionalnih testova bubrega

## Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: edem

Nepoznata učestalost: umor

## Ispitivanja

Retko: povećanje telesne mase

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na to da pojedini NSAIL (posebno u visokim dozama i tokom dužeg perioda) mogu biti povezani sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Slučajevi predoziranja su prijavljeni sa dozama do 2,5 mg ketoprofena. U većini slučajeva, uočeni simptomi su benigni i ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i epigastrični bol.

Ne postoji specifični antidot kod predoziranja ketoprofenom.

U slučaju suspektnog masivnog predoziranja ketoprofenom, preporučuje se gastrična lavaža, a potrebno je započeti sa simptomatskom i potpornom terapijom kako bi se kompenzovala dehidracija, pratiti ekskreciju urina i korigovati acidozu, ako je prisutna. Ako postoji bubrežna insuficijencija, od koristi može biti hemodijaliza kako bi se uklonio lek iz cirkulacije.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati propionske kiseline

**ATC šifra:** M01AE03

### Mehanizam dejstva

Ketoprofen inhibira sintezu prostaglandina i leukotriena u tkivima, tako što inhibira enzim ciklooksigenazu (najmanje dva njegova izoenzima, ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2)) koji katalizuje sintezu prostaglandina u metabolizmu arahidonske kiseline. Ketoprofen, kao i većina drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, inhibira i COX-1 i COX-2.

Ketoprofen stabilizuje membrane lizozoma *in vitro* i *in vivo*, inhibira stvaranje leukotriena *in vitro* u velikim koncentracijama i dejstvo bradikinina *in vivo*.

Nije poznat mehanizam antipiretske aktivnosti ketoprofena, verovatno inhibira sintezu prostaglandina u centralnom nervnom sistemu (najverovatnije u hipotalamusu).



Kod nekih pacijentkinja, ketoprofen smanjuje simptome povezane sa primarnom dismenorejom, verovatno inhibicijom sinteze prostaglandina i/ili dejstva prostaglandina.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Ketoprofen se brzo resorbuje iz kapsule sa 150 mg leka, nakon oralne primene.

Kapsule sadrže dve vrste peleta, konvencionalne (bele) i obložene (žute). Ketoprofen se oslobađa brzo iz konvencionalnih peleta (čine 60% sadržaja kapsule), a sporo iz obloženih peleta (čine 40% sadržaja kapsule), zbog čega kapsule imaju trenutno i odloženo delovanje.

Biološka raspoloživost aktivne supstance iz kapsula sa konvencionalnim oslobađanjem ketoprofena je 90%, a ista je i iz oblika sa modifikovanim oslobađanjem.

Hrana usporava resorpciju ketoprofena, ali se ukupna biološka raspoloživost (PIK) ne menja. Kod pacijenata koji jedu masnu hranu maksimalne koncentracije ketoprofena se postižu kasnije, međutim bioraspoloživost (PIK) i maksimalna koncentracija se ne menjaju.

Istovremena primena sa antacidima ili lekovima koji povećavaju pH u želucu ne menjaju ni brzinu ni stepen resorpcije ketoprofena.

Nakon oralne primene ovog leka, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max} = 9036,64$  nanograma/mL) postiže se u roku od 1,76 sati.

### Distribucija

Ketoprofen se 99% vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin. Volumen distribucije ( $V_d$ ) je 0,1 L/kg. Ketoprofen prodire u sinovijalnu tečnost gde postiže 30% od koncentracije u plazmi.

### Metabolizam i eliminacija

Ketoprofen se metaboliše u jetri; vezuje se za glukuronsku kiselinu i stvara nestabilni metabolit ketoprofen glukuronid, koji je potencijalni rezervoar aktivne supstance. Ovo je važno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Konjugat se može akumulirati u serumu i dekonjugovati nazad do osnovne supstance. Konjugat u plazmi zdrave osobe postoji samo u tragovima, dok je njegoa koncentracija kod starijih osoba veća (verovatno usled smanjenja renalnog klirensa).

Između 60% i 75% doze ketoprofena se izlučuje putem urina u obliku glukuronid metabolita, a manje od 10% se izlučuje putem urina u neizmenjenom obliku.

Drugi aktivni metaboliti ketoprofena nisu poznati. Hidroksilovani metabolit ketoprofena nije aktivan.

Klirens ketoprofena iz plazme je oko 0,08 L/kg/h.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod oštećenja funkcije jetre, verovatno usled hipoalbuminemije (slobodna frakcija ketoprofena je biološki aktivna), koncentracija je oko dva puta veća, zbog čega pacijenti treba da dobiju najnižu dnevnu dozu ketoprofena, jer već i ova doza obezbeđuje željeni terapijski efekat. Primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindikovana.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Usled oštećenja funkcije bubrega, klirens kreatinina je smanjen. U skladu sa tim dozom treba smanjiti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

### Akutna toksičnost

Nakon oralne primene ketoprofena,  $LD_{50}$  ketoprofena je bila 360 mg/kg kod miševa, 160 mg/kg kod pacova i približno 1300 mg/kg kod zamoraca.

### Toksičnost ponavljanih doza

Pacovi su dobijali 2 mg/kg, 6 mg/kg ili 8 mg/kg ketoprofena oralno, tokom 4 nedelje.

Od 6. do 30. dana, 10% životinja koje su dobijale dozu od 18 mg/kg je uginulo, a neke su razvile ulceracije

gastrointestinalne mukoze. Kod pasa, ista doza ketoprofena je uzrokovala samo ulceracije gastrointestinalne mukoze, dok nijedna životinja nije uginula. Među životinjama koje su dobijale dozu od 6 mg/kg indometacina, polovina je uginula; sve životinje koje su dobijale dozu od 18 mg/kg indometacina su uginule. U šestomesečnoj studiji, pacovi su oralno dobijali dnevne doze ketoprofena od 3 mg/kg, 6 mg/kg ili 9 mg/kg. Posle 8 nedelja, 53% mužjaka pacova koji su dobijali dozu od 6 mg/kg je uginulo, kao i 67% mužjaka i 20% ženki pacova koji su dobijali dozu od 9 mg/kg. Kod životinja koje su dobijale dozu od 9 mg/kg, smanjena je koncentracija svih proteina u plazmi, a povećana masa slezine i jetre. Histopatološke analize tkiva preživelih životinja nisu pokazale značajne patološke promene.

### **Karcinogenost, mutagenost i efekti na plodnost**

Dugoročne studije toksičnosti kod miševa koji su oralno dobijali doze do 32 mg/kg/dan ketoprofena, nisu pokazale karcinogene efekte ovog leka. *Ames*-ov test nije pokazao mutagena svojstva. Ketoprofen nije uticao na plodnost mužjaka pacova koji su oralno dobijali do 9 mg/kg/dan. Kod ženki pacova koje su dobijale 6 mg/kg/dan ili 9 mg/kg/dan ketoprofena, smanjio se broj implantacija ploda. Došlo je do poremećaja spermatogeneze kod mužjaka pacova i pasa. Smanjenje mase testisa uočeno je kod mužjaka pasa i majmuna koji su dobijali visoke doze ketoprofena.

### **Teratogenost**

Nisu uočeni teratogeni efekti, kao ni efekti na embrion kod miševa koji su dobijali do 12 mg/kg/dan ketoprofena i kod pacova koji su dobijali do 9 mg/kg/dan ketoprofena. Doze ketoprofena koje su bile toksične za ženke kunića oštetile su embrion, ali nisu bile teratogene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule

#### *Jezgro pelete:*

Celuloza, mikrokristalna PH 101

Laktoza, monohidrat

Povidon K25

Kroskarmeloza-natrijum

Polisorbat 80

#### *Obloga pelete:*

Eudragit RS 30 D (30% disperzija polimera – amonijum-metakrilat kopolimera (tip A))

Eudragit RL 30 D (30% disperzija polimera – amonijum-metakrilat kopolimera (tip B))

Trietilcitrat

Polisorbat 80

Talk

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

#### Omotač kapsule:

Želatin

Indigo karmin-FD&C Blue (E132)

Titan-dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/TE/PVDC-AL/PVC blister koji sadrži 10 kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 kapsula) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD,  
Kneginje Zorke 2, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Ketonal DUO, 150 mg, kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, tvrde, 2x10 kom:*  
515-01-03059-22-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Ketonal DUO, 150 mg, kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, tvrde, 2x10 kom:*  
Datum prve dozvole: 04.01.2018.  
Datum obnove dozvole: 10.07.2023.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2023.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00192-2023-8-003 od 20.12.2023.