

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Artrocol, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju

INN: ketoprofen

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna ampula od 2 mL rastvora za injekcije sadrži 100 mg ketoprofena.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzilalkohol.

Jedna ampula od 2 mL rastvora za injekciju sadrži 40 mg benzilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor, praktično bez čestica.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapijske indikacije potiču od analgetičke i antiinflamatorne aktivnosti ketoprofena.

Kod odraslih osoba (starijih od 15 godina), ograničene su na:

- Kratkotrajnu simptomatsku terapiju:
  - inflamatornih reumatizama u razvoju,
  - jakih lumbalgija,
  - radikulalgija
  - Terapiju bolova neoplastičnog porekla
  - Terapiju napada renalnih kolika

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Neželjeni efekti se mogu svesti na minimum primenom najniže efektivne doze tokom najkraćeg mogućeg perioda neophodnog za postizanje kontrole simptoma (videti odeljak 4.4).

Odnos korist/rizik mora se pažljivo proceniti pre početka lečenja dnevnom dozom od 200 mg i veće doze treba upotrebljavati isključivo u okviru nefritičkih kolika, poštujući maksimalno trajanje lečenja (takođe videti odeljak 4.4).

- Reumatski bolovi, bolovi neoplastičnog porekla: 1 do 2 ampule, odnosno 100 do 200 mg dnevno.
- Napadi renalnih kolika: 100 do 300 mg dnevno.

#### **Učestalost primene**

Dnevnu dozu treba po mogućstvu podeliti na 2 do 3 injekcije.

## **Pacijenti sa povećanim rizikom**

- Pacijenti koji imaju insuficijenciju bubrega i stariji pacijenti: preporučuje se smanjenje početne doze i njeno naknadno prilagođavanje, ako je potrebno, u zavisnosti od tolerancije bubrega.
- Hipovolemični pacijenti: videti odeljak 4.4.

## **Način primene**

Injekcije treba davati na strogo aseptičan način u deo gornjeg spoljnog kvadranta gluteusa, duboko i sporo. Kada se ponavljaju, preporučuje se promena strane pri davanju svake injekcije. Važno je izvršiti aspiraciju pre ubrizgavanja, da bi se uverili da vrh igle nije prodro u krvni sud.

U slučaju jakih bolova u trenutku ubrizgavanja, odmah prestanite sa ubrizgavanjem.

U slučaju da je u kuk ugrađena proteza, injekciju treba dati sa druge strane.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Amenoreja koja traje duže od 24 sedmice (više od 5 meseci trudnoće) (videti odeljak 4.6)
- Prethodne reakcije preosetljivosti kao što su bronhospazam, astma, rinitis, urtikarija ili druge alergijske reakcije na ketoprofen, na acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAIL (nesteroidne antiinflamatorne lekove). Teške anafilaktičke reakcije, retko fatalne, prijavljene su kod tih pacijenata (videti odeljak 4.8).
- Progresivni peptički ulkus ili bilo kakvo gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija u anamnezi.
- Gastrointestinalno krvarenje, cerebrovaskularno krvarenje ili bilo koje krvarenje u toku.
- Teška hepatička insuficijencija.
- Teška insuficijencija bubrega.
- Teška srčana insuficijencija.
- Poremećaji hemostaze ili antikoagulantno lečenje u toku (kontraindikacije povezane sa intramuskularnim načinom primene).

Zbog prisustva benzilalkohola, ovaj lek je kontraindikovan kod prevremeno rođene dece i odojčadi rođene u terminu.

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

### **Upozorenja**

Treba izbegavati istovremenu primenu ketoprofena sa drugim NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (cox-2).

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum primenom najnižih efektivnih doza tokom što kraćeg vremenskog perioda radi postizanja kontrole simptoma.

Kod pacijenata sa astmom povezanom sa hroničnim rinitisom, hroničnim sinuzitisom i/ili polipima u nosu, postoji veći rizik od pojave alergije pri uzimanju acetilsalicilne kiseline i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova u odnosu na ostalu populaciju. Primena ketoprofena može da izazove pojavu napada astme ili bronhospazma, posebno kod osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili neki NSAIL (videti odeljak 4.3).

### **Stariji pacijenti**

Kod starijih pacijenata prisutan je povećan rizik od pojave neželjenih dejstava vezanih za primenu NSAIL, posebno gastrointestinalnih krvarenja i perforacija koje mogu biti fatalne (videti odeljak 4.2 i tekst u nastavku).

## **Dejstva na gastrointestinalni trakt**

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavljeni su u bilo koje vreme primene bilo kog NSAIL, sa ili bez simptoma upozorenja ili ranijim anamnestičkim podacima o ozbiljnim gastrointestinalnim neželjenim događajima.

Neki epidemiološki dokazi ukazuju da primena ketoprofena, može biti udružena sa visokim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, u odnosu na primenu nekih drugih NSAIL, posebno u visokim dozama (videti takođe odeljke 4.2 i 4.3).

Rizik od GI krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o ulkusu, posebno sa komplikacijama kao što su hemoragija ili perforacija (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih pacijenata i pacijenata sa malom telesnom masom. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti najnižim mogućim dozama. Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenta kod kojih je potrebna istovremena primena niskih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju gastrointestinalni rizik, treba uzeti u obzir primenu kombinovane terapije protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa anamnestičkim podatkom o gastrointestinalnoj toksičnosti, posebno kada su u pitanju stariji pacijenti, trebalo bi da prijave bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje) posebno na početku terapije.

Posebno treba obratiti pažnju kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su glukokortikoidi, oralni antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), antitrombotici kao što je acetilsalicilna kiselina i nikorandil (videti odeljak 4.5).

U slučaju pojave krvarenja ili ulceracije kod pacijenta koji prima ketoprofen, treba obustaviti terapiju.

NSAIL treba propisivati oprezno i pod nadzorom kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o ranijem gastrointestinalnom oboljenju (ulcerozni kolitis, Kronova bolest), zbog opasnosti od pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

## **Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva**

Poseban oprez je potreban i preporuke za pacijente sa anamnestičkim podatkom o hipertenziji i/ili blagoj do umerenoj srčanoj insuficijenciji, zbog zadržavanja tečnosti i pojave otoka (edema) koji su prijavljeni u vezi sa primenom NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih NSAIL (posebno kada se koriste u velikim dozama i pri dugotrajnoj terapiji) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer, infarkt miokarda ili moždani udar). Trenutno ne postoji dovoljno podataka za isključivanje ovog rizika za ketoprofen.

Kao i u slučaju drugih NSAIL, pacijenti kod kojih je prisutna nekontrolisana hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija, ishemično srčano oboljenje, oboljenje perifernih arterija i/ili pacijenti sa anamnestičkim podatkom o cerebrovaskularnom događaju (uključujući i prolazni ishemični napad), mogu biti lečeni ketoprofenom tek posle pažljivog razmatranja.

Posebnu pažnju treba obratiti pre bilo kakvog započinjanja dugotrajnog lečenja kod pacijenata kod kojih su prisutni faktori rizika od kardiovaskularnih patologija (kao što je hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes ili pušenje).

Povećanje rizika od arterijske tromboze prijavljeno je kod pacijenata lečenih NSAIL (osim acetilsalicilne kiseline) kod perioperativnog bola u operaciji koronarnog bajpasa.

## **Reakcije na koži**

Veoma retko su prijavljene ozbiljne reakcije na koži, neke od njih fatalne, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vezane za primenu NSAIL (videti odeljak 4.8). Čini se da su pacijenti pod većim rizikom od ovih reakcija na početku terapije; početak reakcija se u najvećim broju slučajeva javlja tokom prvog meseca terapije. Primenu ketoprofena treba prekinuti čim se pojavi osip, mukozne lezije ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

## **Funkcionalna bubrežna insuficijencija**

NSAIL, inhibirajući vazodilatatorno dejstvo bubrežnih prostaglandina, mogu da izazovu funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju smanjivanjem glomerularne filtracije. Ovo neželjeno dejstvo je dozno zavisno.

Na početku lečenja ili posle povećanja doze, preporučuje se praćenje diureze i funkcije bubrega kod pacijenata kod kojih su prisutni sledeći faktori rizika:

- Stariji pacijenti
- Istovremena primena lekova kao što su: ACE inhibitori, sartani, diuretici (videti odeljak 4.5)
- Hipovolemija iz bilo kog razloga
- Srčana insuficijencija
- Hronična insuficijencija bubrega
- Nefrotički sindrom
- Nefropatija usled lupusa
- Ciroza jetre.

## **Retencija natrijuma**

Retencija natrijuma, uz mogućnost pojave edema, HTA (arterijske hipertenzije) ili porasta HTA, pogoršanja srčane insuficijencije. Potreban je klinički nadzor, od početka lečenja, u slučaju HTA ili srčane insuficijencije. Može doći do smanjenja dejstva antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.5).

## **Hiperkalemija**

Hiperkalemija, uzrokovana dijabetesom ili istovremenom primenom diuretika koji štede kalijum (videti odeljak 4.5).

U ovim slučajevima potrebno je redovno meriti koncentraciju kalijuma u serumu.

Upotreba NSAIL može oštetiti plodnost kod žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da ostanu trudne. Kod žena koje imaju poteškoće da zatrudne ili koje su podvrgnute ispitivanjima zbog steriliteta, treba razmotriti prekid primene NSAIL.

Kao i ostali NSAIL, u prisustvu infektivnog oboljenja, ketoprofen može da maskira uobičajene znake progresije infekcije kao što je povišena telesna temperatura.

Pacijenti sa anamnestičkim podatkom o fotosenzitivnim reakcijama ili reakcijama fototoksičnosti treba da budu pod strogim nadzorom.

Kod pacijenata sa poremećajima u funkcionalnim testovima jetre ili sa anamnestičkim podatkom o oboljenju jetre, periodično treba određivati vrednost transaminaza, posebno kod dugotrajne terapije.

Pri primeni ketoprofena, prijavljeni su retki slučajevi žutice i hepatitisa.

U toku produženog lečenja, preporučuje se kontrolisanje krvne slike i funkcija jetre i bubrega.

Ako dođe do poremećaja vida kao što je zamućenje vida, treba obustaviti lečenje.

Primenu ketoprofena treba izbegavati u slučaju lečenja sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekom, sa nekim oralnim antikoagulansom, sa litijumom, sa acetilsalicilnom kiselinom, primenjenom u dozama sa analgetičkim, antipiretičkim ili antiinflamatornim dejstvom, sa metotreksatom u dozama većim od 20 mg sedmično, sa heparinima, niskomolekularni i nefrakcionisanim (u terapijskim dozama i/ili kod starijih lica), sa pemetreksedom, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.5).

### **Benzilalkohol**

Lek Artrocol sadrži benzilalkohol; jedna ampula od 2 mL rastvora za injekciju sadrži 40 mg benzilalkohola. Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi (videti odeljak 4.3). Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

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

### **Rizik povezan sa hiperkalemijom:**

Neki lekovi ili terapijske grupe lekova mogu dovesti do hiperkalemije: soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, heparini (nisko molekularni ili nefrakcionisani), imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim.

Rizik je povećan pri kombinovanoj primeni ovih lekova. Taj rizik je osobito važan kod diuretika koji štede kalijum, posebno kada su kombinovani međusobno ili sa kalijumovim solima, dok istovremena primena nekog ACE inhibitora sa nekim NSAIL, na primer, predstavlja manji rizik od trenutka kada se primene preporučene mere opreza.

Da bi se spoznali rizici i nivoi posebnih ograničenja za lekove koji mogu dovesti do hiperkalemije, treba pogledati interakcije svojstvene svakoj supstanci.

Ipak, neke supstance, kao trimetoprim, nisu predmet posebnih interakcija u pogledu tog rizika. One, ipak, mogu da deluju kao faktori koji podstiču rizik kada se kombinuju sa drugim lekovima, kao što su gore navedeni.

Istovremeno primena ketoprofena sa sledećim lekovima zahteva pažljivo praćenje kliničkog i laboratorijskog statusa pacijenata:

### **Kombinacije koje se ne preporučuju:**

- **Ostali NSAIL (uključujući visoke doze acetilsalicilne kiseline)**

Povećanje rizika od nastajanja gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (aditivni sinergizam).

Za acetilsalicilnu kiselinu, to se odnosi na antiinflamatorne doze ( $\geq 1$  g po dozi i/ili  $\geq 3$  g dnevno) i analgetičke ili antipiretičke doze ( $\geq 500$  mg po dozi i/ili  $\geq 3$  g dnevno).

- **Antikoagulansi: antivitamin K (kao varfarin), inhibitori trombina (kao dabigatran), direktni inhibitori faktora koagulacije Xa (kao apiksaban, rivaroksaban, edoksaban)**

Povećavanje rizika od krvarenja.

Ako se ne može izbeći primena ove kombinacije, pacijenta treba pažljivo nadzirati.

- **Nefrakcionisani heparini, heparini sa niskom molekularnom masom i srodni (u terapijskim dozama i/ili kod starijih pacijenata)**

Povećanje rizika od krvarenja (narušena gastroduodenalna sluzokoža usled primene NSAIL).

Ako se ne može izbeći primena ove kombinacije, pacijenta treba pažljivo nadzirati.

- **Litijum**

Povećanje koncentracije litijuma u plazmi koje može dostići toksične vrednosti (smanjenje izlučivanja litijuma putem bubrega).

Ako se ne može izbeći primena ove kombinacije, treba pažljivo pratiti litemiju i prilagoditi dozu litijuma tokom kombinovane primene i posle prestanka uzimanja NSAIL.

- **Metotreksat, korišćen u dozama većim od 20 mg/nedeljno**

Povećanje hematološke toksičnosti metotreksata (smanjenje renalnog klirensa metotreksata uz pomoć antiinflamatornih lekova).

Potrebno je ispoštovati interval od najmanje 12 sati između prestanka ili početka lečenja ketoprofenom i primene metotreksata.

- **Pemetreksed (pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući klirens kreatinina između 45 mL/min i 80 mL/min)**

Rizik od povećanja toksičnosti pemetrekseda (smanjenje renalnog klirensa pemetrekseda usled dejstva NSAIL).

### **Kombinacije koje zahtevaju posebne mera opreza**

- **ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II**

Može doći do akutne insuficijencije bubrega kod rizičnih pacijenta (stariji pacijenti, dehidrirani pacijenti, kombinovana terapija diureticima, pogoršanje funkcija bubrega), usled smanjivanja glomerulane filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina izazvana primenom NSAIL).

Ovi efekti su obično reverzibilni. Osim toga, smanjivanje hipertenzivnog dejstva.

Potrebno je hidrirati pacijenta i pratiti funkciju bubrega na početku lečenja i redovno tokom lečenja.

- **Diuretici**

Može doći do akutne insuficijencije bubrega kod rizičnih grupa pacijenata (stariji pacijenti i/ili dehidrirani) usled smanjenja glomerulane filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina izazvana primenom NSAIL).

Pored toga, smanjenje antihipertenzivnog dejstva.

Potrebno je hidrirati pacijenta i pratiti funkciju bubrega na početku lečenja.

- **Metotreksat u malim dozama (jednakim ili manjim od 20 mg/nedeljno)**

Može doći do povećanja hematološke toksičnosti metotreksata (usled smanjenja renalnog klirensa metotreksata).

Potrebna je sedmična kontrola krvne slike tokom prvih sedmica kombinovane terapije.

Potrebno je povećano praćenje u slučaju oštećenja (čak i blagog) funkcije bubrega, kao i kod starijih pacijenata.

- **Pemetreksed (pacijenti sa očuvanom funkcijom bubrega)**

Postoji rizik od povećanja toksičnosti pemetrekseda (smanjenje renalnog klirensa pemetrekseda usled primene NSAIL).

Potrebno je monitoring bubrežne funkcije.

- **Ciklosporin, takrolimus**

Postoji rizik od aditivnog nefrotoksičnog efekta, posebno kod starijih pacijenata.

Potrebno je monitoring funkcije bubrega na početku lečenja sa NSAIL.

- **Tenofovir, dizoproksil**

Postoji rizik od povećanja nefrotoksičnosti tenofovira, posebno sa visokim dozama antiinflamatornog leka ili u prisustvu faktora rizika za pojavu insuficijencije bubrega.

U slučaju kombinovane terapije, potreban je monitoring funkcije bubrega.

- **Kardiotonični glikozidi**

Farmakokinetička interakcija između ketoprofena i digoksina nije dokazana. Ipak, savetuje se oprez, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer NSAIL mogu da smanje funkciju bubrega i renalni klirens kardiotoničnih glikozida.

### **Kombinacije koje treba razmotriti**

- **Acetilsalicilna kiselina u antiagregacijskim dozama (od 50 mg do 375 mg dnevno ili 1 g u više doza)**

Povećanje rizika od nastanka gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

- **Glukokortikoidi (osim hidrokortizona u supstitucionoj terapiji)**

Povećanje rizika od nastanka gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (videti odeljak 4.4)

- **Antitrombotici**

Povećanje rizika od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

- **Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)**

Povećanje rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

- **Nefrakcionisani heparini, heparini sa niskom molekularnom masom (preventivne doze)**

Povećanje rizika od krvarenja.

- **Deferasiroks**

Povećanje rizika od nastanka gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

- **Beta blokatori (osim esmolola)**

Smanjenje antihipertenzivnog dejstva (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina usled primene NSAIL i retencija natrijuma sa fenilbutazonom).

- **Pentoksifilin**

Povećanje rizika od krvarenja.

Potreban je klinički nadzor i često praćenje vremena krvarenja.

- **Ostali lekovi za hiperkalemiju**

Rizik od povećanja hiperkalemije, potencijalno smrtonosne.

- **Nikorandil**

Kod pacijenata koji istovremeno primaju nikorandil i NSAIL, postoji povećan rizik od ozbiljnih komplikacija, kao što je pojava gastrointestinalnih ulceracija, perforacija i krvarenja (videti odeljak 4.4).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetno dejstvo na trudnoću i/ili razvoj embriona ili fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja, posle upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći, ukazuju na povećanje rizika od pobačaja, od srčanih malformacija i gastrošize. Apsolutni rizik od srčanih malformacija je povećan sa vrednosti manje od 1% na vrednost oko 1,5%.

Pretpostavlja se da se rizik uvećava i 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 mortaliteta.

Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, primećena je kod životinja koje su dobijale inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, primenu ketoprofena treba izbegavati, osim ako to nije zaista neophodno.

Tokom trećeg trimestra, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da izlože fetus riziku od :

- Oštećenja funkcije bubrega:
  - *In utero* se može primetiti već od 12. sedmice amenoreje (početak diureze fetusa): oligohidramnion (najčešće reverzibilan po prestanku lečenja), pa čak i anamnion posebno pri dugotrajnom izlaganju.
  - Nakon rođenja, insuficijencija bubrega (reverzibilna ili ireverzibilna) može opstajati, posebno u slučaju kasnog i produženog izlaganja (sa rizikom od odložene teške hiperkalemije).
- Rizik od kardiopulmonarne toksičnosti

Delimična ili potpuna konstrikcija arterijskog kanala *in utero*. Konstrikcija arterijskog kanala može se pojaviti od 5 meseci i može dovesti do srčane insuficijencije desnog srca fetusa ili novorođenčeta, čak i do smrti fetusa *in utero*. Taj rizik je utoliko veći što je uzimanje leka bliže terminu (manja reverzibilnost). To dejstvo postoji čak i pri pojedinačnom uzimanju leka.

- Rizik od produženja vremena krvarenja kod majke i kod deteta (usled antiagregacionog dejstva koje se može pojaviti čak i kod malih doza).
- Inhibicija kontrakcija uterusa koje mogu da odlože ili produže porođaj.

U skladu sa tim:

- Do 12 sedmica amenoreje: upotreba ketoprofena može biti razmatrana samo ukoliko je primena neophodna.
- Između 12 i 24 sedmica amenoreje (između početka diureze fetusa i punih 5 meseci/ulaska u 6. mesec): brza, kratkotrajna primena sme se propisati samo ukoliko je zaista neophodna. Produžena primena se nikako ne preporučuje.
- Posle 24 sedmice amenoreje (više od 5 meseci): svako uzimanje, čak i pojedinačno, je kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Slučajno uzimanje u periodu nakon 24 sedmice amenoreje (više od 5 meseci) zahteva monitoring funkcije srca ili bubrega, fetusa i/ili novorođenčeta u skladu sa dužinom izlaganja. Trajanje tog monitoringa biće prilagođeno poluvremenu eliminacije ketoprofena.

U slučaju upotrebe kod žene koja pokušava da zatrudni, ili u toku prvog ili drugog trimestra trudnoće, treba primenjivati male doze, a trajanje terapije treba svesti na najkraće moguće.

### **Dojenje**

NSAIL se izlučuju u majčino mleko, stoga, kao meru opreza, treba izbegavati njihovu primenu kod žena koje doje.

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

Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice i pospanosti, konvulzija ili poremećaja vida, i savetovati im da se ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama ukoliko se pojavi neki od tih simptoma.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba nekih NSAIL (posebno kada se koriste u velikim dozama i duži vremenski period) može biti povezana sa blagim povećanjem rizika od pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primer, infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Neželjena dejstva koja su se najčešće pojavljivala su gastrointestinalne prirode. Peptički ulkusi, gastrointestinalne perforacije ili krvarenja, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se pojaviti, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Mučnina, povraćanje, dijareja, nadimanje, konstipacija, dispepsija, ulcerozni stomatitis, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, pogoršanje rektokolitisa ili Kronove bolesti (videti odeljak 4.4) su prijavljeni nakon primene NSAIL. Ređe su primećivani slučajevi gastritisa.

Edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni u kombinovanoj terapiji NSAIL sa drugim lekovima. Vrlo retko su primećivane bulozne reakcije (*Stevens-Johnson-ov sindrom, Lyell-ov sindrom*).

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )



Veoma retko (<1/10000),  
nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

### **Gastrointestinalni poremećaji**

- Često: dispepsija, mučnina, bolovi u abdomenu, gastrični bolovi, povraćanje
- Povremeno: dijareja, konstipacija, nadimanje, gastritis
- Retko: stomatitis, peptički ulkus, kolitis
- Nepoznato: pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacije, pankreatitis.

### **Poremećaji imunskog sistema**

- Nepoznato: Kvinkeov edem, anafilaktičke reakcije (uključujući anafilaktički šok)

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

- Povremeno: osip, svrab
- Nepoznato: urtikarija, pogoršanje hronične urtikarije, fotosenzitivne reakcije, alopecija i bulozne dermatoze (*Stevens-Johnson-ov* sindrom i *Lyell-ov* sindrom).

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

- Retko: astmatični napad
- Nepoznato: bronhospazam, posebno kod pacijenata alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu i na ostale NSAIL, rinitis

### **Poremećaji nervnog sistema**

- Povremeno: glavobolja, ošamućenost, pospanost
- Retko: parestezija
- Nepoznato: aseptični meningitis, konvulzije, vrtoglavica, poremećaj čula ukusa.

### **Psihijatrijski poremećaji**

- Nepoznato: konfuzija, poremećaji raspoloženja.

### **Poremećaji oka**

- Retko: zamućenje vida

### **Poremećaji uha i labirinta**

- Retko: tinitis.

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

- Nepoznato: retencija tečnosti/natrijuma, hiperkalemija (videti odeljak 4.4 i 4.5), akutna insuficijencija bubrega kod pacijenata kod kojih su pristuni faktori rizika (videti odeljak 4.4).

Organska oštećenja bubrega koja mogu uzrokovati bubrežnu insuficijenciju: prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijalnog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefritičkog sindroma, papilarne nekroze.

Poremećaji funkcije bubrega.

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

- Retko: anemija usled krvarenja
- Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, insuficijencija koštane srži, hemolitička anemija, leukopenija.

### **Hepatobilijarni poremećaji**

- Retko: povećanje vrednosti transaminaza, hepatitis, povećanje vrednosti bilirubina povezano sa poremećajem funkcije jetre.

### **Kardiološki poremećaji**

- Povremeno: edemi
- Nepoznato: srčana insuficijencija.

### **Vaskularni poremećaji**

- Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija, vaskulitis (uključujući i leukocitoklastični vaskulitis).

### **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

- Povremeno: umor
- Retko: povećanje telesne mase
- Nepoznato: reakcije na mestu primene injekcije uključujući *embolia cutis medicamentosa* (sindrom Nikolau).
- Prijavljeno je nekoliko slučajeva bola i osećaja peckanja na mestu primene injekcije.

### **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) 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**

Prijavljeni su slučajevi predoziranja za doze do 2,5 g ketoprofena.

Kod odraslih osoba, glavni znaci predoziranja su glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, letargija, mučnina, povraćanje, dijareja i abdominalni i epigastrični bolovi.

U slučajevima teškog predoziranja, zabeleženi su hipotenzija, respiratorna depresija i gastrointestinalno krvarenje.

Ne postoji specifičan antidot.

Pacijent mora odmah biti prebačen u specijalizovano bolničku ustanovu gde će biti primenjeno simptomatsko lečenje da bi se kompenzovala dehidracija, pratila funkcija bubrega i korigovala eventualna acidoza.

Ako se pojavi insuficijencija bubrega, može se primeniti hemodijaliza da bi se uklonio lek.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC šifra:** M01AE03

Ketoprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek, iz grupe propionskih kiselina. Ima sledeća svojstva:

- Analgetičko svojstvo, periferno i centralno.
- Antipiretičko svojstvo
- Antiinflamatorno svojstvo
- Svojstvo kratkotrajne inhibicije trombocitnih funkcija.

Sva ta svojstva su povezana sa inhibicijom sinteze prostaglandina.

Na više eksperimentalnih modela, kod ketoprofena, kao i ostalih NSAIL, primećena je centralna analgetička komponenta.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### **Resorpcija**

Sukcesivno merenje koncentracija u serumu posle primene jedne terapijske doze, pokazuje da se ketoprofen vrlo brzo resorbuje. Maksimalna koncentracija u serumu postiže se od 20 do 30 minuta posle intramuskularne primene.

#### **Distribucija**

Ketoprofen se 99% vezuje za proteine plazme.

Ketoprofen prodire u sinovijalnu tečnost, prolazi kroz placentarnu barijeru i hematoencefalnu barijeru. Volumen distribucije je oko 7 L.

#### **Biotransformacija**

Biotransformacija ketoprofena se vrši putem dva procesa: jedan je manje zastupljen (hidroksilacija), drugi je preovladavajući (konjugacija sa glukuronskom kiselinom).

Manje od 1% primenjene doze ketoprofena pronađeno je u neizmenjenom obliku u urinu, dok ketoprofen glukuronid čini oko 65 do 75%.

#### **Eliminacija**

Eliminacija, prevashodno putem urina, je brza, pošto se 50% primenjene doze eliminiše u roku od 6 sati, bez obzira na način primene leka.

### **Ostale posebne populacije**

*Stariji pacijenti:* kod starijih pacijenata, resorpcija ketoprofena nije izmenjena, naprotiv, poluvreme eliminacije je produženo.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:* kod tih pacijenata, ukupan klirens je produžen srazmerno stepenu insuficijencije bubrega.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije primenjivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Arginin;  
Limunska kiselina, monohidrat;  
Benzilalkohol;  
Natrijum-hidroksid ili hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti);  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

*Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:* rastvor se mora odmah upotrebiti.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

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

*Artrocol, rastvor za injekciju, 100 mg/2 mL, 5 x 2 mL:*

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla, tipa 1, koja sadrži 2 mL rastvora za injekciju.

Intermedijerno pakovanje je plastični uložak u kome se nalazi 5 ampula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični uložak sa po 5 ampula rastvora za injekciju (ukupno 5 ampula, 5 x 2 mL) i Uputstvo za lek.

*Artrocol, rastvor za injekciju, 100 mg/2 mL, 10 x 2 mL:*

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla, tipa 1, koja sadrži 2 mL rastvora za injekciju.

Intermedijerno pakovanje je plastični uložak u kome se nalazi 5 ampula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 plastična uloška sa po 5 ampula rastvora za injekciju (ukupno 10 ampula, 10 x 2 mL) 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**

WORLD ILAC DOO  
Nušićeva 15, Beograd-Stari Grad

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

*Artrocol, rastvor za injekciju, 100 mg/2 mL, 5 x 2 mL: 515-01-05414-17-001*

*Artrocol, rastvor za injekciju, 100 mg/2 mL, 10 x 2 mL: 515-01-05420-17-001*

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

Datum prve dozvole: 07.08.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.