

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

KETOBOS® 50 mg kapsule, tvrde
ketoprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna KETOBOS 50 mg kapsula, tvrda sadrži 50 mg ketoprofena.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Duguljaste, tvrde želatinske kapsule sastavljene od tijela i kapice. Kapsule su bijelo-plave boje. Veličina kapsula je 3.

Sadržaj kapsula je bijeli kristalni prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Reumatoidni artritis
- Osteoartritis
- Ankilozantni spondilitis
- Akutni zglobni i izvanzglobni poremećaji (burzitis, kapsulitis, sinovitis, tendinitis)
- Cervikalni spondilitis
- Bolovi u donjem dijelu leđa (istegnuća, lumbago, išijas, fibrozitis)
- Bolna mišićno-koštana stanja
- Akutni giht
- Dismenoreja
- Kontrola bola i upale nakon ortopedskih hirurških zahvata

KETOBOS smanjuje bol i upalu zglobova, omogućavaju bolju pokretljivost i veći stepen samostalnosti pacijenta. KETOBOS ne liječi osnovno oboljenje.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Najnižu djelotvornu dozu treba primjenjivati tokom najkraćeg perioda potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4.).

- *Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina*

50 do 100 mg, jedannput ili dva puta na dan (ujutro ii/ili uvečer). Doziranje je individualno, i ovisi o tjelesnoj težini pacijenta i težini simptoma.

Dismenoreja: 50 mg (1 kapsula), svakih 6 do 8 sati (prema potrebi).

Maksimalna dnevna doza ketoprofena je 200 mg.

Potrebno je pažljivo razmotriti odnos rizika i dobrobiti prije početka primjene doze od 200 mg na dan, a više doze se ne preporučuju (vidjeti dio 4.4.).

**Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.**

- *Stariji*

U starijih pacijenata je povećan rizik od ozbiljnih neželjenih reakcija na ketoprofen. Kada je neophodna terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima, treba primijeniti najnižu djelotvornu dozu, tokom najkraćeg mogućeg perioda. U toku terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima, potrebno je pacijenta redovno pratiti na pojavu gastrointestinalnog krvarenja i kontrolirati funkciju bubrega.

- *Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega*

Potreban je oprez pri primjeni ketoprofena u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se primjena najniže djelotvorne doze i kontrola bubrežne funkcije tokom duže primjene lijeka. Ketoprofen je kontraindiciran u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina ispod 30 ml/min (vidjeti dio 4.3.).

- *Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre*

Potreban je oprez pri primjeni ketoprofena u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Preporučuje se primjena najniže djelotvorne doze uz pažljivo praćenje takvih pacijenata. Ketoprofen je kontraindiciran u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

- *Pedijatrijski pacijenti*

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godine ne smiju primjenjivati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

KETOBOS 50 mg kapsule se primjenjuju oralno.

Kapsulu treba progutati cijelu s dovoljnom količinom tečnosti (npr. 1 čaša vode), u toku ili nakon obroka.

Kapsule se ne smiju gnječiti, niti žvakati.

Primjenom najniže djelotvorne doze, tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma, mogu se minimizirati neželjena djelovanja ketoprofena (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Ketoprofen je kontraindiciran:

- U pacijenata s preosjetljivošću na aktivnu i/ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka (sastav lijeka naveden je u dijelu 6.1.).
- U pacijenata s anamnezom reakcija preosjetljivosti (bronhospazam, napadi astme, rinitis, angioedem, urtikarija ili druge alergijske reakcije na ketoprofen, acetilsalicilnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove). Teške anafilaktičke reakcije, rijetko sa smrtnim ishodom, zabilježene su u ovakvih pacijenata (vidjeti dio 4.8.).
- U trećem trimestru trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Ketoprofen je kontraindiciran i u sljedećim slučajevima:

- Teško zatajenje srca;
- Aktivni peptički ulkus ili anamneza gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije;
- Hemoragijska dijateza;
- Teška insuficijencija jetre;
- Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min);
- Poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tokom liječenja ketoprofenom ili fibratima;
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje;
- Primjena u djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Primjenom najniže djelotvorne doze tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma, mogu se minimizirati neželjena djelovanja ketoprofena (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene ispod).

Istovremenu primjenu ketoprofena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba izbjeći (vidjeti dio 4.5.).

Stariji

U starijih osoba je povećan rizik od neželjenih reakcija na nesteroidne protuupalne lijekove, posebno od krvarenja i perforacije u gastrointestinalnom traktu, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Kardiovaskularno, bubrežno i jetreno oštećenje

Na početku liječenja ketoprofenom, treba pažljivo pratiti funkciju bubrega u pacijenata s oštećenjem srca, zatajenjem srca, disfunkcijom jetre, cirozom i nefrozom, u pacijenata koji primaju diuretike, te u pacijenata s hroničnim oštećenjem bubrega, posebno starijih. U navedenih pacijenata, primjena ketoprofena može izazvati smanjeni protok krvi u bubrežima zbog inhibicije stvaranja prostaglandina, i može dovesti do bubrežne dekompenzacije (vidjeti dio 4.3.).

Također je zabilježeno da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izazvati različite forme nefrotoksičnosti, što može dovesti do intersticijalnog nefritisa, nefrotskog sindroma i zatajenja bubrega.

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega, nakon početka primjene visoke doze ili nekoliko različitih nesteroidnih protuupalnih lijekova, zabilježeni su u pacijenata liječenih tenofovir dizoproksil fumaratom i s faktorima rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se tenofovir dizoproksil fumarat primjenjuje istovremeno s nesteroidnim protuupalnim lijekom, potrebno je odgovarajuće praćenje funkciju bubrega.

Hiperkalijemija se može javiti u pacijenata s dijabetesom, bubrežnim poremećajima i/ili u pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji potiču hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.5.). Treba biti oprezan pri liječenju takvih pacijenata i oni se moraju pažljivo nadzirati kada primaju ketoprofen.

U pacijenata s abnormalnim jetrenim testovima ili s bolešću jetre u anamnezi, treba periodično određivati nivoe transaminaza, a posebno tokom dugotrajne terapije. Opisani su rijetki slučajevi žutice i hepatitisa uz primjenu ketoprofena.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni poremećaji

Aдекватno praćenje i savjetovanje zahtijevaju se u pacijenata s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca, obzirom da su zadržavanje tečnosti i edemi zabilježeni u povezanosti s terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Klinička i epidemiološka ispitivanja ukazuju da primjena pojedinih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebno u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju) može biti povezana s malo povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nedovoljno je podataka da bi se isključio takav rizik pri primjeni ketoprofena.

Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, primjenu ketoprofena treba pažljivo razmotriti u pacijenata s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim srčanim zatajenjem, dokazanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Pored toga, potrebno je temeljito razmotriti i započinjanje dugotrajne primjene ketoprofena u pacijenata s faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

Prijavljen je povećan rizik od arterijskih trombotičkih događaja u pacijenata, koji su liječeni neaspirinskim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. parekoksib i valdekoksib) zbog perioperativnog bola u sklopu operacije aortokoronarnog premoštenja (CABG). Ovaj efekt nije bio primijećen s ketoprofenom.

Respiratorni poremećaji

U pacijenata s astmom praćenom hroničnim rinitisom, hroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom, postoji rizik od alergije na acetilsalicilnu kiselinu i/ili nesteroidne protuupalne lijekove, veći nego u ostatku populacije. Primjena ketoprofena može izazvati napade astme ili bronhospazam, posebno u osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (vidjeti dio 4.3.).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija, koji mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su u bilo kom periodu liječenja sa svim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju da ketoprofen može biti povezan s visokim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (posebno ako je primijenjen u visokim dozama), srodno nekim drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (vidjeti također dijelove 4.2. i 4.3.).

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije, raste s povećavanjem doza nesteroidnih protuupalnih lijekova u pacijenata s ulkusom u anamnezi, posebno ako je on kompliciran krvarenjem ili perforacijom, te u starijih pacijenata. Stariji pacijenti trebaju započeti terapiju primjenom najniže dostupne doze ketoprofena. Kombiniranu terapiju s protektivnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), treba razmotriti za ovakve pacijente, kao i pacijente kojima je neophodna istovremena primjena niske doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti ispod i dio 4.5.). Ketoprofen ne bi trebalo primjenjivati u pacijenata s peptičkom ulceracijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3.).

Potreban je oprez prilikom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova u pacijenata s anamnezom gastrointestinalnog oboljenja (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguće pogoršanje ovih stanja (vidjeti dio 4.8.).

Pacijente s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, naročito kada su to starije osobe, treba upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku liječenja.

Potreban je oprez u pacijenata koji istovremeno primjenjuju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi ili antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Kada se u pacijenata koji primaju ketoprofen javi krvarenje ili ulceracija u gastrointestinalnom traktu, primjenu lijeka treba prekinuti.

Sistemski lupus eritematosus i miješana bolest vezivnog tkiva

U pacijenata sa sistemskim lupus eritematosusom i miješanom bolešću vezivnog tkiva, može biti povećan rizik od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Plodnost u žena

Ketoprofen, kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, može oštetiti plodnost u žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoće sa začećem ili su na pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene ketoprofena.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije na nesteroidne protuupalne lijekove, neke i sa smrtnim ishodom, uključujući i ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su veoma rijetko. Izgleda da je najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije, i to u većini slučajeva unutar prvog mjeseca primjene lijeka. Primjenu ketoprofena treba prekinuti na prvu pojavu kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Infektivne bolesti

Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, u slučaju infektivne bolesti, treba napomenuti da protuupalna, analgetička i antipiretička svojstva ketoprofena mogu maskirati uobičajene znakove razvoja infekcije, kao što je povišena tjelesna temperatura.

Smetnje vida

Ako se jave smetnje vida, kao što je zamagljen vid, liječenje ketoprofenom treba prekinuti.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.

Ketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod vanbolnički 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 vanbolničkim uslovima, pacijent bi se trebao javiti ljekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršavaju.

Pomoćne supstance

KETOBOS® 50 mg kapsule, tvrde sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antikoagulansi

Povećan je rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

- Heparin
- Antagonisti vitamina K (kao što je varfarin)
- Inhibitori agregacije trombocita (kao što je tiklopidin, klopidogrel)
- Inhibitori trombina (kao što je dabigatran)
- Direktni inhibitori faktora Xa (kao što je apiksaban, rivaroksaban, edoksaban).

Ako je istovremena primjena neizbježna, pacijenta treba pažljivo pratiti.

Litij

Zbog smanjenja bubrežne eliminacije litija, postoji rizik od povišenih nivoa litija u plazmi, ponekad i do toksičnih nivoa. Ako je istovremena primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti nivoe litija u plazmi i prilagoditi njegovu dozu, tokom i nakon terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Ostali analgetici/nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata

Treba izbjeći istovremenu primjenu dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu), jer to može povećati rizik od neželjenih djelovanja, posebno od gastrointestinalnog krvarenja i ulceracije (vidjeti dio 4.4.).

Metotreksat

Zabilježene su ozbiljne interakcije nakon istovremene primjene visoke doze metotreksata s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i ketoprofen, zbog smanjene eliminacije metotreksata.

- Pri dozama većim od 15 mg metotreksata sedmično: povećan je rizik od hematološke toksičnosti metotreksata, posebno kod primjene visokih doza (>15 mg sedmično), vjerovatno usljed istiskivanja metotreksata iz veze s proteinima i smanjenja njegovog bubrežnog klirensa.
- Pri dozama manjim od 15 mg metotreksata sedmično: tokom prvih sedmica istovremene primjene, treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku jedanput sedmično. Ukoliko postoji promjena u funkciji bubrega ili se radi o starijem pacijentu, kontrolu treba provoditi češće.

Mifepriston

Nesteroidne protuupalne lijekove ne treba primjenjivati 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona, jer oni mogu umanjiti njegov učinak.

Pentoksifilin

Povećan je rizik od krvarenja. Potrebne su češće ljekarske kontrole, kao i kontrole vremena krvarenja.

Tenofovir

Istovremena primjena tenofovir disoproksil fumarata i nesteroidnih protuupalnih lijekova, može povećati rizik od bubrežnog zatajenja.

Nikorandil

U pacijenata koji istovremeno primaju nikorandil i nesteroidne protuupalne lijekove, postoji povećan rizik od teških komplikacija, kao što su gastrointestinalna ulceracija, perforacija i krvarenje (vidjeti dio 4.4.).

Antihipertenzivi (beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, diuretici)

Postoji rizik od smanjenog antihipertenzivnog učinka (nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju vazodilatatorno djelovanje prostaglandina).

Diuretici

Postoji rizik od smanjenog diuretskog efekta. U pacijenata koji primjenjuju diuretike, a posebno u dehidriranih, povećan je rizik od razvoja zatajenja bubrega, usljed smanjenog protoka krvi kroz bubrege uzrokovanog inhibicijom prostaglandina. Ovakve pacijente treba rehidrirati prije započinjanja istovremene terapije ovim lijekovima, te pratiti funkciju bubrega kada liječenje započne (vidjeti dio 4.4.).

Srčani glikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti glomerularnu bubrežnu filtraciju, te povećati nivoe srčanih glikozida u plazmi. Farmakokinetička interakcija između ketoprofena i digoksina nije demonstrirana. Ipak, savjetuje se oprez, posebno u pacijenata s oštećenjem bubrega, jer nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti funkciju bubrega i sniziti bubrežni klirens srčanih glikozida.

Ciklosporin

Povećan je rizik od nefrotoksičnosti, posebno u starijih pacijenata.

Lijekovi i preparati koje mogu potaknuti hiperkalijemiju (npr. kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori i angiotenzin II antagonisti, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini (niske molekularne težine ili nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim)

Rizik od hiperkalijemije može biti povećan kada se navedeni lijekovi istovremeno primjenjuju (vidjeti dio 4.4.).

Kortikosteroidi

Povećan je rizik od nastanka gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Kinolonski antibiotici

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s primjenom kinolonskih antibiotika. U pacijenata koji istovremeno primjenjuju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone, može biti povećan rizik od razvoja konvulzija.

Takrolimus

Moguć je povećan rizik od ispoljavanja nefrotoksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju istovremeno s takrolimusom, posebno u starijih pacijenata.

Trombolitici

Povećan je rizik od krvarenja.

Probenecid

Pri istovremenoj primjeni, probenecid može izrazito smanjiti plazmatski klirens ketoprofena.

Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

U pacijenata s kompromitiranom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani ili stariji pacijenti), istovremena primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu, može rezultirati daljim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega.

Zidovudin

Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.

Povećan je rizik od hematološke toksičnosti pri istovremenoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika od hemartroza i hematoma u HIV-pozitivnih hemofilicara, koji su istovremeno primjenjivali zidovudin i ibuprofen.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Epidemiološki podaci upućuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od nastanka kardiovaskularne malformacije je povećan za <1% do otprilike 1,5%, a vjeruje se da se povećava s povišenjem doze i produženjem trajanja terapije.

Primjena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja rezultirala je pred-implantacijskim i post-implantacijskim gubitkom, te smrću embrija. Dodatno, kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina za vrijeme organogenetskog perioda u trudnoći, zabilježeno je povećanje incidence različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne malformacije.

Od 20. sedmice 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 *ductus arteriosus*-a nakon primjene ketoprofena u drugom trimestru trudnoće, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Zbog toga, ketoprofen ne bi trebalo primjenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je to neophodno. Ukoliko se ketoprofen primjenjuje u žene koja pokušava zatrudnjeti ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje terapije što je moguće kraćim. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja ketoprofenu tokom nekoliko dana od 20. gestacijske sedmice nadalje. Primjenu ketoprofena treba prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a.

Kada se primjenjuju u trećem trimestru trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu imati sljedeće efekte na fetus:

- Kardiopulmonalna toksičnost (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija);
- Renalna disfunkcija (vidjeti iznad).

Kada se primjenjuju pri kraju trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu imati sljedeće efekte na majku i novorođenče:

- Moguće produženje vremena krvarenja, antiagregacijski efekt, koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama;
- Inhibicija kontrakcija maternice, što može rezultirati odgođenim ili produženim porođajem.

U skladu s gore navedenim, ketoprofen je kontraindiciran tokom trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nisu dostupni podaci o izlučivanju ketoprofena u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje primjena ketoprofena u dojilja.

Plodnost

Kao i u slučaju drugih lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, primjena ketoprofena može smanjiti plodnost u žena, te se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoće sa začećem ili su na pretragama zbog neplodnosti, neophodno je razmotriti prekid primjene ketoprofena.

Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pacijente treba upozoriti na potencijal za pojavu simptoma koji se mogu javiti nakon primjene ketoprofena, kao što su somnolencija, omaglica ili konvulzije, omamljenost, umor i smetnje vida, te ih treba savjetovati da ne upravljaju motornim vozilima, niti rukuju mašinama ako se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena djelovanja

Učestalosti neželjenih djelovanja su definirane kao:

- Vrlo često (≥ 10);
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$);
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeća neželjena djelovanja su zabilježena prilikom primjene ketoprofena u odraslih:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- Rijetko: hemoragijska anemija, anemija usljed krvarenja.
- Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, zatajenje koštane srži, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija.

Poremećaji imunološkog sistema

- Rijetko: anafilaktičke reakcije (uključujući i šok).

Psihijatrijski poremećaji

- Nepoznato: depresija, halucinacije, konfuzija, promjene raspoloženja.

Poremećaji nervnog sistema

- Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija.
- Rijetko: parastezije.
- Nepoznato: konvulzije, disgeuzija, vrtoglavica, iscrpljenost, omamljenost, slučajevi aseptičnog meningitisa (posebno u pacijenata s autoimunim poremećajima, kao što su sistemski lupus eritematosus i miješana bolest vezivnog tkiva) sa simptomima poput ukočenog vrata, glavobolje, mučnine, povraćanja, vrućice i dezorijentacije (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji oka

- Rijetko: smetnje vida, kao što je zamagljen vid (vidjeti dio 4.4.);
- Nepoznato: optički neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

- Rijetko: tinitus.

Srčani poremećaji

- Nepoznato: pogoršanje zatajenja srca, edem.

Vaskularni poremećaji

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

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

- Rijetko: astma, napad astme.
- Nepoznato: bronhospazam (posebno u pacijenata s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilnu kiselinu i ostale nesteroidne protuupalne lijekove), rinitis, nespecifične alergijske reakcije, dispneja.

Gastrointestinalni poremećaji

- Često: dispepsija, mučnina, abdominalni bol, povraćanje.
- Manje često: konstipacija, dijareja, flatulencija, gastritis.
- Rijetko: stomatitis, peptički ulkus.
- Vrlo rijetko: pankreatitis (vrlo rijetko zabilježen je pankreatitis povezan s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova).
- Nepoznato: pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, gastralgija, melena, hematemeza.

Gastrointestinalno krvarenje ponekad može imati smrtni ishod, posebno u starijih pacijenata (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji jetre i žuči

- Rijetko: hepatitis, povećanje transaminaza, povišen serumski bilirubin zbog jetrenih poremećaja.
- Nepoznato: abnormalna funkcija jetre, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Manje često: osip, pruritis.
- Nepoznato: fotosenzitivne reakcije, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne erupcije uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu, multififormni eritem), purpura.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

- Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijalni nefritis, nefritični sindrom, poremećeni testovi funkcije bubrega.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Manje često: edem, umor.
- Nepoznato: glavobolja, poremećaj okusa.

Poremećaji metabolizma i ishrane

- Nepoznato: hiponatrijemija, hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Pretrage:

- Rijetko: povećanje tjelesne težine.

Klinička i epidemiološka ispitivanja ukazuju da primjena pojedinih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebno u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju), može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju bilo kojeg težeg neželjenog djelovanja, primjenu ketoprofena treba odmah prekinuti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

□ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

□ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH

Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.

putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajevi predoziranja bili su zabilježeni pri dozama do 2,5 g ketoprofena. U većini slučajeva, uočeni simptomi bili su blagi i ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju. Glavobolja, rijetko dijareja, dezorijentacija, ekscitacija, koma, omaglica, tinitus, nesvjestica, te povremeno konvulzije, također se mogu pojaviti. Neželjeni efekti zabilježeni nakon predoziranja s derivatima propionske kiseline, kao što su hipotenzija, bronhospazam i gastrointestinalno krvarenje, trebaju se predvidjeti.

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

U slučaju akutnog zatajenja bubrega, hemodijaliza može biti od koristi da se ketoprofen odstrani iz cirkulacije.

Tretman

Ne postoji specifičan antidot kod predoziranja ketoprofenom. U slučaju predoziranja visokim dozama ketoprofena, preporučuje se gastrična lavaža, te simptomatsko i suportivno liječenje da bi se nadoknadila dehidracija, pratila ekskrecije urina, te korigovala acidoza, prema potrebi.

Ukoliko je pacijent primljen unutar jednog sata od predoziranja, treba razmotriti primjenu aktivnog uglja. Alternativno, u odraslih treba razmotriti gastričnu lavažu, ako nije prošlo više od jednog sata od uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Potrebno je osigurati dobru diurezu.

Funkciju bubrega i jetre treba pažljivo pratiti.

Pacijente treba nadzirati najmanje četiri sata nakon uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Česte ili produžene konvulzije treba liječiti intravenskom primjenom diazepama.

Dobrobit gastrične dekontaminacije nije sigurna.

Druge mjere mogu biti indicirane u ovisnosti od kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) i antireumatski lijekovi; Derivati propionske kiseline. ATC kod: M01AE03.

Ketoprofen je snažan nesteroidni protuupalni lijek, s protuupalnim, analgetičkim i antipiretičkim farmakološkim efektima.

Protuupalno djelovanje

Ketoprofen u dozi od 1 mg/kg inhibira razvoj karagenanom induciranih apscesa kod štakora, a u dozi od 6 mg/kg inhibira razvoj UV-zračenjem induciranog eritema kod zamoraca. Također je snažan inhibitor sinteze PGE₂ i alfa PGF_{20c} u preparatima pluća zamoraca i ljudi.

Analgetičko djelovanje

Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.

Ketoprofen, nakon oralne doze od oko 6 mg/kg, efikasno umanjuje visceralnu bol kod miševa, uzrokovanu fenil benzokinonom ili bradikinom.

Antipiretsko djelovanje

Ketoprofen u dozama od 2 mg/kg i 6 mg/kg inhibira hipertermiju uzrokovanu primjenom subkutane injekcije pivskog kvasca kod štakora, a u dozi od 1 mg/kg, hipertermiju uzrokovanu intravenskom aplikacijom antigonokokne vakcine kod kunića.

Ketoprofen u iv. dozi od 10 mg/kg ne utiče na kardiovaskularni, respiratorni, centralni nervni sistem ili autonomni nervni sistem.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene kapsula, ketoprofen se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a maksimalne koncentracije u plazmi dostiže nakon 0,5 do 2 sata. Kada se ketoprofen uzima uz hranu, on se nešto sporije apsorbira, ali bioraspoloživost lijeka nije promijenjena. Vezivanje ketoprofena za proteine plazme iznosi 99%. Ketoprofen se opsežno metabolizira putem mikrosomalnih enzima u jetri, gdje se konjugira s glukuronskom kiselinom, i u tom obliku se eliminira iz organizma, uglavnom urinom. Zbog brzog metabolizma, eliminacioni poluživot lijeka iznosi oko 2 do 3 sata. Nema nakupljanja lijeka nakon kontinuiranog dnevnog doziranja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih podataka od značaja za propisivača ovog lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza
- Kukuruzni skrob
- Povidon
- Magnezij stearat
- Tvrda želatinska kapsula, veličina br. 3

Sastav tvrde želatinske kapsule:

- Titan dioksid (E171)
- Patent Blue V (E131)
- Želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnostima nisu navedeni.

6.3. Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

**Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.**

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC folije i aluminijske folije sa sadržajem 10 kapsula (2 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka, vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ketobos kapsule, tvrde, 50 mg: 04-07.3-2-5664/20 od 05.7.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

25.02.2025.

**Odobreno
ALMBIH
25.2.2025.**