

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketoflix, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 50 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 kapsułka zawiera 183,70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka, twarda z niebieskim wieczkiem i białym korpusem, zawierająca białą lub prawie białą mieszaninę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie ostrego bólu o lekkim do umiarkowanego nasilenia różnego pochodzenia, np. bóle mięśniowe, kostno-stawowe, ból głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat:

Zalecana dawka to 1 kapsułka do 3 razy na dobę, co 6 do 8 godzin.

Nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 150 mg.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów celowe może być stosowanie leków neutralizujących lub osłaniających błonę śluzową żołądka. Związki glinu o działaniu neutralizującym nie zmniejszają wchłaniania ketoprofenu.

Czas stosowania

Bez konsultacji z lekarzem nie stosować produktu leczniczego dłużej niż przez 5 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe (patrz punkt 4.4), dlatego wymagają oni szczególnej obserwacji. Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz stosowanie najmniejszych dawek skutecznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz stosowanie najmniejszych dawek skutecznych (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjentów takich należy uważnie monitorować oraz stosować u nich najmniejsze skuteczne dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat

Produktu leczniczego nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki najlepiej przyjmować podczas posiłków, popijając co najmniej połową szklanki wody.

Kapsułkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występujące u pacjenta w przeszłości reakcje nadwrażliwości, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub innego rodzaju reakcje alergiczne wywołane podaniem ketoprofenu, salicylanów (w tym kwasu acetylosalicylowego) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U takich pacjentów notowano ciężkie, rzadko zakończone zgonem przypadki reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie albo perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie.
- Skaza krwotoczna.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.
- Produktu leczniczego nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej).

Należy unikać jednoczesnego stosowania ketoprofenu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Wpływ na przewód pokarmowy

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie ketoprofenu, podobnie jak niektórych innych NLPZ (zwłaszcza dużych dawek), może wiązać się z dużym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy (patrz również punkt 4.3).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja: W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), które mogą występować w dowolnym momencie leczenia,

również bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebyłą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U takich pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednocześnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednocześnie podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz niżej oraz punkt 4.5). Pacjenci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjentów otrzymujących ketoprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, produkt leczniczy należy odstawić.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z chorobą wrzodową czynną lub w wywiadzie

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna) ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były bardzo rzadko opisywane w związku z zastosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko takich reakcji jest prawdopodobnie największe w początkowym okresie leczenia – w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości, ketoprofen należy odstawić.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, a także przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palących tytoń).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) lekką do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż podczas leczenia NLPZ opisywano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Pozostałe informacje

U pacjentów z niewydolnością serca, marskością wątroby i nerczycą, pacjentów otrzymujących leki moczopędne i pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli są w podeszłym wieku, konieczne jest uważne kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia. Podanie tym pacjentom ketoprofenu może spowodować zmniejszenie perfuzji nerek na skutek hamowania syntezy prostaglandyn i prowadzić do dekompensacji czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, należy uważnie kontrolować ilość wydalanego moczu oraz czynność nerek.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub z chorobami wątroby w wywiadzie należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. Podczas leczenia ketoprofenem opisywano rzadkie przypadki żółtaczk i zapalenia wątroby.

U pacjentów z astmą oskrzelową współistniejącą z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, częściej niż u innych osób mogą występować reakcje alergiczne na kwas acetylosalicylowy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podanie ketoprofenu może wywołać napad astmy lub skurcz oskrzeli, zwłaszcza u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ (patrz punkt 4.3).

Może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek i (lub) leczonych jednocześnie lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w tych przypadkach.

Zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków było zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

W razie wystąpienia zaburzeń wzroku (takich jak niewyraźne widzenie) leczenie należy przerwać, a pacjenta powinien zbadać lekarz okulista.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ketoflix może maskować objawy podmiotowe zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli lek Ketoflix stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na światło słoneczne lub fototoksycznością w wywiadzie, należy dokładnie obserwować podczas podawania ketoprofenu.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie jest zalecane.

Inne NLPZ (w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i duże dawki salicylanów: zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego oraz krwawienia.

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna), inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, kłopidogrel), inhibitory trombiny (takie jak dabigatran), bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (np.: apiksaban, rywaroksaban, edoksaban): zwiększone ryzyko krwawienia. Leki z grupy NLPZ mogą wzmacniać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Lit: ryzyko zwiększenia stężenia litu w osoczu (niekiedy do wartości toksycznych) na skutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego. U pacjentów przyjmujących produkty litu zaleca się kontrolowanie stężenia litu w osoczu oraz ścisłą obserwację pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia litem na początku leczenia ketoprofenem, podczas dostosowywania jego dawki lub odstawiania.

Metotreksat w dawkach powyżej 15 mg na tydzień: ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie i zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej metotreksatu, zwłaszcza stosowanego w dużych dawkach (powyżej 15 mg na tydzień), prawdopodobnie na skutek wypierania metotreksatu z miejsc wiążących z białkami i zmniejszonego klirensu nerkowego. Jeśli pacjent leczony ketoprofenem ma otrzymywać metotreksat w dawce powyżej 15 mg na tydzień, ketoprofen należy odstawić na co najmniej 12 godzin przed podaniem metotreksatu. Podawanie ketoprofenu można wznowić po 12 godzinach od zakończenia stosowania metotreksatu.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

Leki, które mogą sprzyjać rozwojowi hiperkaliemii (np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, heparyny - niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym): mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii.

Leki moczopędne: ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych. U pacjentów (zwłaszcza odwodnionych) otrzymujących leki moczopędne istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek wtórnej do zmniejszonej perfuzji w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn. Pacjentów takich należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i na początku leczenia kontrolować u nich czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) skojarzone stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leku hamującego aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Metotreksat w dawkach poniżej 15 mg na tydzień: w pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia należy raz w tygodniu kontrolować pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w razie stwierdzenia jakichkolwiek zmian czynności nerek lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.

Skojarzone leczenie do rozważenia

Leki przeciwnadciśnieniowe (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne): ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Konieczne jest częstsze monitorowanie kliniczne stanu pacjenta i kontrolowanie czasu krwawienia.

Probenecyd: jednoczesne stosowanie probenecydu może znacząco zmniejszyć klirens ketoprofenu z osocza.

Cyklosporyna, takrolimus: ryzyko dodatkowego działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Tenofowir: podczas jednoczesnego stosowania fumaranu dizoproksylu z ketoprofenem występuje zwiększone ryzyko niewydolności nerek.

Nikorandyl: jednoczesne stosowanie nikorandylu z NLPZ może zwiększać ryzyko ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok.

Leki zobojętniające sok żołądkowy: leki zobojętniające sok żołądkowy mogą prowadzić do zmniejszenia wchłaniania ketoprofenu.

Inne

Doustne leki przeciwcukrzycowe i niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. pochodne fenytoiny): NLPZ nasilają działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. pochodnych fenytoiny).

Glikozydy naparstnicy: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać filtrację nerkową i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.

Ketoprofen wiąże się w dużym stopniu z białkami. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami wiążącymi się z białkami osocza (takimi jak leki przeciwzakrzepowe, sulfonamidy, hydantoina) może być konieczne dostosowanie dawkowania w celu uniknięcia zwiększonego stężenia tych leków w osoczu na skutek wypierania ich z miejsc wiążących z białkami.

Antybiotyki z grupy chinolonów: jednoczesne stosowanie z NLPZ zwiększa ryzyko drgawek.

Leki beta-adrenolityczne: zmniejszenie skuteczności działania ketoprofenu

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia i rozwoju wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit. Bezwzględne ryzyko wad dotyczących układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę przed- i poimplantacyjną zarodków oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto stwierdzono, że podawanie zwierzętom inhibitora syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zwiększa częstość rozwoju różnych wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ketoprofenu może powodować małowodzie w skutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego ketoprofenu nie należy stosować w I i II trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen stosowany jest u kobiet starających się zajść w ciążę lub u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, lek należy podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy czas. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ketoprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania ketoprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- mogą narazić płód na występowanie:
 - toksycznego działania na układ krążeniowy i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem;
- przyjmowane pod koniec ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:
 - wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw płytkowe, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek ketoprofenu;
 - zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnień lub przedłużenia porodu.

Z tego względu stosowanie ketoprofenu w III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania ketoprofenu do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Stosowanie NLPZ, w tym ketoprofenu, może osłabiać płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie NLPZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec o wpływie NLPZ na ośrodkowy układ nerwowy i możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy, zaburzeń widzenia lub drgawek. W razie wystąpienia opisanych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u osób dorosłych:

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
		niedokrwistość pokrwtoczną		agranulocytoza, trombocytopenia

				(małopłytkowość), niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego¹				
				reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny)
Zaburzenia psychiczne				
				zmiany nastroju, depresja, omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego				
astenia, złe samopoczucie	bóle i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność	parestezje		zapalenie opon mózgowych jałowe, drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia oka				
		zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ucha i błędnika				
		szумы uszne		
Zaburzenia serca²				
				niewydolność serca, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe				
				nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zapalenie naczyń (włączając leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy		skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit³				
niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty	zaparcie, biegunka, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny		zaostrenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
		zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	podczas stosowania NLPZ opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby z żółtaczką i stanem zapalnym	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	wysypka, zaczerwienienie, świąd			nadwrażliwość na światło lub objawy fotodermatozy, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, reakcje pęcherzowe, ciężkie reakcje skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień, ostra uogólniona osutka krostkowa, zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
				ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	obrzęk, uczucie zmęczenia			
Badania diagnostyczne				
		zwiększenie masy ciała		hiperkaliemia, hyponatremia

¹Reaktywność dróg oddechowych obejmuje astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

²Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic, np. zawału serca lub udaru (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku ketoprofenu.

³Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są działania dotyczące przewodu pokarmowego. Owrzodzenie żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, również ze skutkiem śmiertelnym, mogą wystąpić, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego odnotowano nudności, wymioty, biegunki, wzdęcia, zaparcia,

niestrawność, ból brzucha, smołowate stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, pogorszenie przebiegu zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Z badań klinicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ może być związane ze zwiększeniem ryzyka enteropatii. Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku ketoprofenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania ketoprofenu po zastosowaniu dawek do 2,5 g. W większości z nich objawy były łagodne i ograniczały się do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu. W przypadku przedawkowania dużymi dawkami ketoprofenu mogą wystąpić: niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie oddechu, krwawienie z przewodu pokarmowego.

Nie ma szczególnej odtrutki w przypadku przedawkowania ketoprofenu. W razie podejrzenia znacznego przedawkowania zaleca się zastosowanie płukania żołądka, podanie węgla aktywnego oraz wdrożenie leczenia objawowego i podtrzymującego w celu nawodnienia pacjenta, kontroli wydalania moczu i wyrównania ewentualnej kwasicy. W razie niewydolności nerek produkt leczniczy można usunąć z krążenia metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M01AE03

Ketoprofen jest pochodną kwasu arylokarboksylowego należącego do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych pochodnych kwasu propionowego. Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Wykazano, że ketoprofen hamuje syntezę prostaglandyn przez blokowanie enzymu cyklooksygenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksygenazy-1 COX 1 oraz cyklooksygenazy-2 COX 2), która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego. Ketoprofen stabilizuje *in vitro* i *in vivo* błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz hamuje aktywność bradykinin.

Ketoprofen wywiera silne działanie przeciwbólowe dzięki działaniu przeciwzapalnemu i ośrodkowemu. Powoduje ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia bolesnych stanów zapalnych, co sprzyja ruchomości stawów. Nieznany jest mechanizm przeciwgorączkowego działania ketoprofenu. Prawdopodobnie hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (najpewniej w podwzgórzu). U niektórych kobiet ketoprofen łagodzi objawy samoistnego bolesnego miesiączkowania, prawdopodobnie na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn i (lub) ich aktywności. Ketoprofen hamuje również agregację płytek krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketoprofen wchłania się dobrze i całkowicie z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w surowicy występuje w 60 do 90 minut po podaniu doustnym. Pokarm spowalnia szybkość wchłaniania i zmniejsza nieco maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}), nie wpływa jednak na biodostępność ketoprofenu. Leki neutralizujące nie wpływają na wchłanianie produktu leczniczego. Po doustnym podaniu 100 mg ketoprofenu największe stężenie w osoczu ($10,4 \mu\text{g/mL}$) osiągane jest po 1 godzinie 22 minutach. Po doustnym podaniu ketoprofenu biodostępność wynosi 90%. Wchłanianie ketoprofenu wzrasta liniowo w zakresie dawek 75-200 mg. Ketoprofen jest mieszaniną racemiczną, ale farmakokinetyka obu enancjomerów jest podobna.

Dystrybucja

Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji wynosi 0,1 do 0,2 L/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego i przestrzeni stawowych: torebki stawowej, maziówki i tkanek ścięgniętych. Po 3 godzinach od podania ketoprofenu w dawce 100 mg jego stężenie w osoczu wynosi około $2,9 \mu\text{g/mL}$, a w płynie stawowym $1,5 \mu\text{g/mL}$. Po 9 godzinach stężenia te wynoszą odpowiednio $0,3 \mu\text{g/mL}$ i $0,8 \mu\text{g/mL}$. Oznacza to, że ketoprofen powoli przenika do płynu maziowego i powoli jest z niego usuwany, podczas gdy jego stężenie w osoczu zmniejsza się szybciej. Stężenia ketoprofenu w stanie równowagi uzyskuje się po 24 godzinach od podania. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie w stanie równowagi ($6,3 \mu\text{g/mL}$) osiągane było po upływie 8,7 godziny.

Metabolizm i wydalanie

Ketoprofen jest intensywnie metabolizowany przez wątrobowe enzymy mikrosomalne. Wiąże się z kwasem glukuronowym i usuwany jest z organizmu w postaci sprzężonej. Po podaniu doustnym dawek 50 – 200 mg klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,0 – 1,6 mL/minutę/kg. Ze względu na szybki metabolizm okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi zaledwie około 1-4 godziny. Około 50-90% dawki ketoprofenu wydala się w moczu, głównie w postaci glukuronidu ketoprofenu a około 1 - 8 % wydalone jest z kałem w ciągu 1-5 dni.

U pacjentów z niewydolnością nerek ketoprofen wydalany jest wolniej, a jego biologiczny okres półtrwania wydłuża się proporcjonalnie do stopnia zaburzeń. W ciężkiej niewydolności nerek wymagane jest zmniejszenie dawki leku. U pacjentów z niewydolnością wątroby stężenie ketoprofenu zwiększa się około dwukrotnie (prawdopodobnie na skutek hipoalbuminemii), co sprawia, że efekt leczniczy zapewnić może najmniejsza dawka dobową. Metabolizm i wydalanie leku zachodzą wolniej u osób w podeszłym wieku, ma to jednak znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Wartość LD_{50} dla ketoprofenu po podaniu doustnym wynosi u myszy 360 mg/kg mc., u szczurów 160 mg/kg mc., a u świnek morskich 1300 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Ketoprofen w dawce 2 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 18 mg/kg mc. podawano doustnie szczurom przez 4 tygodnie. Spośród zwierząt, którym podawano ketoprofen w dawce 18 mg/kg mc. 10% padło pomiędzy 6. a 30. dniem badania, a u niektórych wystąpiło owrzodzenie błony śluzowej jelit. U psów, które otrzymywały ketoprofen w tej dawce, obserwowano jedynie owrzodzenia błony śluzowej żołądka, ale wszystkie zwierzęta przeżyły. Zastosowanie indometacyny w dawce 6 mg/kg mc. spowodowało, że 50% zwierząt padło lub zostało uśmierconych, a po dawce 18 mg/kg mc. padły lub zostały uśmiercone wszystkie zwierzęta.

W badaniu trwającym 6 miesięcy szczurom podawano ketoprofen w dawce 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 9 mg/kg mc. Po 8 tygodniach padło lub zostało uśmierconych 53% samców otrzymujących dawkę 6 mg/kg mc. oraz 67% samców i 20% samic szczurów otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. U zwierząt otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. zmniejszyło się stężenie białka w osoczu, stwierdzono również

zwiększenie masy śledziony i wątroby. Nie odnotowano istotnych zmian w badaniu histopatologicznym tkanek zwierząt, które przeżyły eksperyment.

Rakotwórczość, genotoksyczność, toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u myszy (do 32 mg/kg mc. na dobę) nie wykazały rakotwórczego działania ketoprofenu. Ketoprofen nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames. Podawanie ketoprofenu samcom szczurów (dawki do 9 mg/kg mc. na dobę) nie miało istotnego wpływu na zdolność reprodukcji. U samic szczurów, którym podawano 6 mg/kg mnc. do 9 mg/kg mc. na dobę stwierdzano zmniejszenie liczby miejsc implantacji. U samców szczurów i psów nastąpiło zahamowanie spermatogenezy. U psów i samców małp podanie ketoprofenu w dużych dawkach spowodowało zmniejszenie masy jąder.

Teratogenność

U myszy, którym podawano ketoprofen w dawce do 12 mg/kg mc. na dobę oraz u szczurów otrzymujących dawkę do 9 mg/kg mc. na dobę nie obserwowano działania teratogennego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład kapsułki:

Wieczko:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit patentowy (E 131)

Korpus:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta. Jedno opakowanie zawiera 10, 20 lub 30 kapsułek, twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO