

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketonal forte, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana zawiera 100 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zapalnych, zwyrodnieniowych i metabolicznych schorzeń reumatycznych oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych, jak:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- osteoartroza (choroba zwyrodnieniowa stawów);
- bolesne miesiączkowanie;
- bóle o umiarkowanym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat

Zazwyczaj stosuje się 100-200 mg ketoprofenu na dobę (1 tabletki jeden do dwóch razy na dobę), zależnie od masy ciała pacjenta i nasilenia objawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów i osteoartroza

Zalecana dawka: 1 tabletki powlekana maksymalnie dwa razy na dobę.

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

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg na dobę należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane (patrz również punkt 4.4).

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków, popijając co najmniej 100 ml wody lub mleka. Można jednocześnie przyjmować leki zobojętniające kwas solny w żołądku, co pozwoli na zmniejszenie ryzyka szkodliwego działania ketoprofenu na przewód pokarmowy.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko ciężkich skutków działań niepożądanych jest większe. Jeśli jest konieczne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę i przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia NLPZ kontrolować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego.

Dzieci

Dawkowanie u dzieci nie zostało ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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).
- Ciężka niewydolność serca.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie albo perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie.
- Skaza krwotoczna.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność wątroby.

Produktu leczniczego nie stosować u dzieci 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 niżej: ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ketonal forte może maskować objawy 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 Ketonal forte 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.

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

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) lub nikorandyl (patrz punkt 4.5).

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.

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).

Jeśli u pacjentów otrzymujących ketoprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, leczenie należy przerwać.

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 tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne 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.

Pewne dane epidemiologiczne sugerują, że w porównaniu z niektórymi innymi NLPZ stosowanie ketoprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach, może wiązać się z dużym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy (patrz również punkt 4.3).

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).

Reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego i naczyń mózgowych

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).

Zgłaszano zwiększone ryzyko tętniczych zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących NLPZ inne niż kwas acetylosalicylowy w bólach okołoperacyjnych w przypadku zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).

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.

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.

Zaburzenia oddychania

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 produktu Ketonal forte może wywołać napad astmy lub skurcz oskrzeli, zwłaszcza u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Możliwe jest wystąpienie hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących jednocześnie leki sprzyjające rozwojowi hiperkaliemii (patrz punkt 4.5). W takich warunkach konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia potasu.

Czynność nerek

U pacjentów z niewydolnością serca, marskością i nerczycą, pacjentów otrzymujących leki moczopędne, 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.

Czynność wątroby

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 żółtaczki i zapalenia wątroby.

Inne działania

Podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen może maskować zwykle występujące objawy rozwijającego się zakażenia (takie jak gorączka) na skutek swoich przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych właściwości.

Wpływ na płodność kobiet: patrz punkt 4.6.

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

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie jest zalecane

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

Leki przeciwzakrzepowe

Zwiększone ryzyko krwawienia

- heparyna
- antagoniści witaminy K (takie jak warfaryna)
- inhibitory agregacji płytek (takie jak tyklopidyna, kłopidogrel)
- inhibitory trombiny (takie jak dabigatran)
- bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (takie jak apiksaban, rywaroksaban, edoksaban)

Jeśli jednoczesne 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 >15 mg/tydzień

Ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie i zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej metotreksatu, zwłaszcza stosowanego w dużych dawkach (>15 mg/tydzień), prawdopodobnie na skutek wypierania metotreksatu z miejsc wiążących z białkami i zmniejszonego klirensu nerkowego. Jeśli pacjent leczony ketoprofenem ma otrzymywać metotreksat w dawce >15 mg/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

Produkty lecznicze oraz kategorie terapeutyczne, które mogą sprzyjać rozwojowi hiperkaliemii (np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, NLPZ, heparyny [niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane], cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym)

Jednoczesne stosowanie ketoprofenu i wymienionych produktów leczniczych może zwiększyć 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 <15 mg/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.

Pentoksyfilina

Zwiększone ryzyko krwawienia. Konieczne jest częstsze monitorowanie kliniczne stanu pacjenta i kontrolowanie czasu krwawienia.

Tenofowir

Jednoczesne stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu i NLPZ może zwiększyć ryzyko niewydolności nerek.

Nikorandyl

Jednoczesne stosowanie nikorandylu i NLPZ może zwiększyć ryzyko poważnych powikłań, takich jak owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej między ketoprofenem a digoksyną. Jednak zaleca się ostrożność, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż NLPZ mogą zmniejszać czynność nerek oraz klirens nerkowy glikozydów naparstnicy.

Kortykosteroidy

Zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie do rozważenia

Leki przeciwnadciśnieniowe (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne)

Ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

Leki trombolityczne

Zwiększone ryzyko krwawienia (w tym z przewodu pokarmowego).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu może znacząco zmniejszyć klirens ketoprofenu z osocza.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko dodatkowego działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne

NLPZ nasilają działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny).

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 wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać ketoprofenu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. 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 należy zaprzestać stosowania ketoprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej);

U matki i noworodka stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym ketoprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania ketoprofenu do mleka kobiecego. 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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Rzadko: niedokrwistość pokrwotoczna
- Częstość nieznana: agranulocytoza, małopłytkowość, niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne
- Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs)

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiponatremia, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

- Częstość nieznana: splątanie, zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: astenia, złe samopoczucie
- Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność
- Rzadko: parestezje
- Częstość nieznana: jałowe zapalenie opon mózgowych, drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia oka

- Rzadko: zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ucha i błędnika

- Rzadko: szумы uszne

Zaburzenia serca

- Częstość nieznana: niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

- Częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zapalenie naczyń krwionośnych (w tym leukoklastyczne zapalenie naczyń)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Rzadko: astma oskrzelowa
- Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty
- Niezbyt często: zaparcie, biegunka, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
- Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny*
- Bardzo rzadko: enteropatia z perforacją, owrzodzeniem lub zwężeniami
Enteropatia może występować z niewielkim krwawieniem.
- Częstość nieznana: zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja*, zapalenie trzustki
Opisano jeden przypadek perforacji okrężnicy u kobiety w podeszłym wieku.

* Możliwe jest wystąpienie choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacji lub krwawienia (niekiedy zakończonego zgonem), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt

4.4). Owrzodzenie, krwawienie lub perforacja może wystąpić u 1% pacjentów po upływie 3 do 6 miesięcy leczenia lub u 2% do 4% pacjentów po roku stosowania NLPZ.
Po podaniu NLPZ opisywano występowanie krwawych stolców, krwawych wymiotów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
- Bardzo rzadko: podczas stosowania NLPZ opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby z żółtaczką i stanem zapalnym

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: wysypka, świąd
- Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło lub objawy fotodermatozy, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Niezbyt często: obrzęki
- Częstość nieznana: uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne

- Bardzo często: zwiększenie wyników testów czynności wątroby do wartości granicznych
- Rzadko: zwiększenie masy ciała

Z 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.

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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 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.

Nie ma szczególnej odtrutki w przypadku przedawkowania ketoprofenu. W razie podejrzenia znacznego przedawkowania zaleca się zastosowanie płukania żołądka, podanie węgla aktywnego i 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

Mechanizm działania

Wykazano, że ketoprofen hamuje syntezę prostaglandyn i leukotrienów 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.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketoprofen łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu 100 mg ketoprofenu największe stężenie w osoczu (10,4 µg/ml) osiągane jest po 1 godzinie i 22 minutach. Po doustnym podaniu 50 mg ketoprofenu biodostępność wynosi 90% i zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Ketoprofen jest mieszaniną racemiczną, ale farmakokinetyka obu enancjomerów jest podobna.

Dystrybucja

Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji tkankowej wynosi od 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego i przestrzeni stawowych: torebki stawowej, maziówki i tkanek ścięgnistych. Po 3 godzinach od podania ketoprofenu w dawce 100 mg jego stężenie w osoczu wynosi około 3 µg/ml, a w płynie stawowym 1,5 µg/ml. Po 9 godzinach stężenia te wynoszą, odpowiednio, 0,3 µg/ml i 0,8 µg/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. Pokarm zmniejsza szybkość wchłaniania i w niewielkim stopniu zmniejsza maksymalne stężenie ketoprofenu w surowicy, ale nie wpływa na biodostępność produktu.

Stężenia ketoprofenu w stanie równowagi uzyskuje się po 24 godzinach od podania.

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie w stanie równowagi (6,3 µg/ml) osiągane było po upływie 8,7 godziny.

Metabolizm i eliminacja

Ketoprofen jest intensywnie metabolizowany przez wątrobowe enzymy mikrosomalne. Wiąże się z kwasem glukuronowym i usuwany jest z organizmu w postaci sprzężonej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,16 ml/minutę/kg. Ze względu na szybki metabolizm, okres półtrwania wynosi zaledwie 2 godziny. Do 80% dawki ketoprofenu wydalana się w moczu, głównie (ponad 90%) w postaci glukuronidu ketoprofenu. Około 10 % wydalane jest z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek ketoprofen wydalany jest wolniej, a jego biologiczny okres półtrwania jest wydłużony o 1 godzinę. U pacjentów z niewydolnością wątroby ketoprofen może gromadzić się w tkankach. 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 LD₅₀ 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. Wartość LD₅₀ dla ketoprofenu jest wielokrotnie większa niż dla indometacyny.

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 wystąpienie owrzodzenia 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 mc. do 9 mg/kg mc. na dobę stwierdzano zmniejszenie liczby miejsc implantacji. U samców szczurów i psów nastąpiło zahamowanie spermatogenezy.

U psów i samców małą podanie ketoprofenu w dużych dawkach spowodowało zmniejszenie masy jąder.

Teratogeność

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 teratogenego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików, ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód, nie wykazywał działania teratogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna
Powidon
Skrobia
Talk oczyszczony
Laktoza

Skład otoczki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Indygotyna (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) z zakrętką z LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku, zawierająca 20 lub 30 tabletek powlekanych.

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku, zawierające 20 lub 30 tabletek powlekanych.

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

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6593

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO