

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketonal, 50 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biało-niebieska, nieprzezroczysta kapsułka, zawierająca żółtawo-biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych chorób reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych.

Wskazaniami do stosowania są:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- choroba zwyrodnieniowa stawów
- bóle o umiarkowanym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat

Zazwyczaj stosuje się 1 kapsułek rano, 1 w południe i 1 wieczorem.

Reumatoidalne zapalenie stawów i choroba zwyrodnieniowa stawów

Zalecana dawka: 1 kapsułka co 6 godzin.

Ból o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Zalecana dawka: 1 kapsułka co 6 do 8 godzin.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia 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).

Kapsułki 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 kontrolować pacjenta pod kątem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia NLPZ.

Dzieci

Dawkowanie u dzieci nie zostało ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

- 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).
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność serca.
- Czynna lub występująca w przeszłości nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego (co najmniej dwa znaczące epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ.
- Skłonność do krwawień.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Przewlekła niestrawność.
- Astma oskrzelowa i zapalenie błony śluzowej nosa.
- Leczenie bólu po zabiegu wszczepienia pomostów naczyniowych (ang. CABG, coronary artery bypass graft).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Przyjmowanie leku 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).

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 punkty 4.2 i 4.3).

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).

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

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 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.

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).

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

Ciężkie reakcje skórne (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie 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.

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 zatorów tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Środki ostrożności

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).

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. 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.

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.

Podobnie jak w przypadku każdego długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwreumatycznych, podczas leczenia ketoprofenem należy kontrolować liczbę krwinek, obraz krwi obwodowej oraz parametry czynności nerek i wątroby (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku). U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min (0,33 ml/s), należy dostosować dawkę ketoprofenu.

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

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.

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.

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

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).

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami hemostazy, hemofilią, chorobą von Willebranda, ciężką trombocytopenią i niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny i heparyny, zwłaszcza heparyny niskocząsteczkowe).

Ketoprofen należy stosować ostrożnie u osób z chorobą alkoholową.

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

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym należy przerwać stosowanie ketoprofenu.

Kapsułki Ketonal zawierają laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kapsułki Ketonal zawierają parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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 oraz krwawienia.

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna) oraz inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, kłopidogrel): zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4). 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

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.

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.

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).

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

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

Inne:

Ketoprofen nasila działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny).

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

Mifepryston: NLPZ mogą osłabiać działanie mifeprystonu. Po podaniu mifeprystonu należy odczekać od 8 do 12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu.

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. Ketoprofenu nie należy stosować w I i II trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen stosowany jest u kobiet usiłujących zajść w ciążę lub u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, lek należy podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy czas.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- stosowane w III trymestrze ciąży mogą narazić płód na:
 - toksyczne działanie na układ sercowy i płucny (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - 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 przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek ketoprofenu;
 - zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnienia lub przedłużenia porodu.

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

Karmienie piersią

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

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 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u dorosłych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Niezbyt często: niedokrwistość, hemoliza, plamica
- Rzadko: niedokrwistość pokrwotoczna
- Częstość nieznana: agranulocytoza, małopłytkowość, niewydolność szpiku kostnego

Ketoprofen w dużych dawkach może hamować agregację płytek krwi, wydłużając w ten sposób czas krwawienia oraz powodować krwawienie z nosa i skłonność do powstawania siniaków.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne
- Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy
- 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 psychiczne

- Często: depresja, nerwowość, koszmary senne, senność
- Rzadko: majaczenie z omamami wzrokowymi i słuchowymi, zaburzenia orientacji i zaburzenia mowy
- Częstość nieznana: zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia
- Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy
- Rzadko: parestezje
- Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek rzekomego guza mózgu
- Częstość nieznana: drgawki, zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

- Rzadko: zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4)
- Bardzo rzadko: jeden przypadek zapalenia spojówek po doustnym podaniu ketoprofenu

Zaburzenia ucha i błędnika

- Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca

- Często: obrzęki

- Częstość nieznana: niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

- Częstość nieznana: nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Niezbyt często: krwiotłucie, duszność, zapalenie gardła
- Rzadko: astma oskrzelowa
- Częstość nieznana: skurcz oskrzeli lub obrzęk krtani (objawy reakcji anafilaktycznej, 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, jadłowstręt
- Niezbyt często: zaparcie, biegunka, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
- Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny
- Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy, enteropatia z perforacją, owrzodzeniem lub zwężeniami. Enteropatia może występować z niewielkim krwawieniem lub utratą białka
- Częstość nieznana: zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja

Opisano jeden przypadek perforacji okrężnicy u kobiety w podeszłym wieku.

Możliwe jest wystąpienie choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacji lub krwawienia (niekiedy zakończonych zgonem), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Owrzodzenie, krwawienie lub perforacja może wystąpić u 1% pacjentów po 3 do 6 miesięcy leczenia lub u 2% do 4% pacjentów po roku stosowania NLPZ.

Po podaniu NLPZ opisywano występowanie krwawych stolców, krwawych wymiotów i zaostrzenia zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

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, wyprysk, wysypka plamicopodobna, nadmierne pocenie się, złuszczone zapalenie skóry
- Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło lub objawy fotodermatozy, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: krwotok miesięczkowy lub obfite nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Niezbyt często: obrzęk, uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne

- Bardzo często: zwiększenie wyników testów czynności wątroby do wartości granicznych
- Niezbyt często: hiperkaliemia

- 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.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak inne NLPZ, przedawkowanie ketoprofenu może wywołać nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, krwawe wymioty, smoliste stolce, zmniejszenie świadomości, zahamowanie ośrodka oddechowego, drgawki, zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek.

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 aktywowanego i wdrożenie leczenia objawowego i podtrzymującego w celu nawodnienia pacjenta, kontroli wydalania moczu i wyrównania ewentualnej kwasicy. Podanie antagonisty receptora H₂, inhibitora pompy protonowej i prostaglandyn może złagodzić szkodliwy wpływ ketoprofenu na przewód pokarmowy. 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 podwzgórzcu).

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) osiągnięte 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 ścięgniętych. 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) osiągnęte 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 klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,16 ml/min/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. W ciężkiej niewydolności nerek wymagane jest zmniejszenie dawki leku.

U pacjentów z niewydolnością wątroby stężenie ketoprofenu zwiększa się około dwukrotnie (prawdopodobnie na skutek hipalbuminemii), co sprawia, że efekt leczniczy zapewnić może najmniejsza dawka dobową.

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 świń 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 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 rozród

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 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:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit patentowy V (E131)
Parahydroksybenzoesan metylu
Parahydroksybenzoesan propylu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik ze szkła oranżowego zamykany korkiem z LDPE, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 24 i 30 kapsulek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6594

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13.03.1996/30.03.2001/15.03.2006/09.03.2007/11.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**