CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOLEK, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna kapsułka zawiera 88,3 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka (rozmiar 2) z nieprzezroczystym niebieskofioletowym wieczkiem i białym korpusem wypełnionym białawoszarym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie lekkiego do umiarkowanego bólu różnego pochodzenia, np. bóle mięśniowe, kostno-stawowe, ból głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat
1 kapsułka co 8 godzin.
Bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować produktu leczniczego dłużej niż przez 5 dni.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku konieczne jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jeśli konieczne jest przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek
U osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek konieczne jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jeśli konieczne jest przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego nie stosować u osób w wieku poniżej 15 lat.

Sposób i czas podawania
Ketolek należy połykać w całości (nie rozgryzać), popijając dużą ilością płynu, w czasie lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, takie jak skurcz oskrzeli, napady astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub inne reakcje alergiczne w następstwie stosowania ketoprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U takich pacjentów zgłaszano ostre, rzadko powodujące zgon, reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8);
- znane reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne podczas stosowania ketoprofenu lub fibratów;
- niewyjaśnione zaburzenia układu krwiotwórczego;
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub jakiekolwiek przypadki krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie;
- skaza krwotoczna;
- krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie;
- ciężka niewydolność serca;
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej skutecznej dawce przez jak najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz „Wpływ na przewód pokarmowy” i „Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe” poniżej).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketolek wraz z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Pacjenci w podeszłym wieku:
Podczas stosowania leków z grupy NLPZ ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, jest większe w przypadku osób w podeszłym wieku (patrz też punkt 4.2).

Wpływ na przewód pokarmowy
Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacje przewodu pokarmowego:
Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, również bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie ketoprofenu może być związane ze zwiększonym, w porównaniu do innych NLPZ, działaniem toksycznym na przewód pokarmowy, zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek (patrz też punkty 4.2 i 4.3).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz

u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy zatem rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5), stosowanie skojarzonego leczenia lekami osłaniającymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej).

Pacjenci z objawami toksycznego wpływu na układ pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na początku leczenia. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących produkt Ketolek.

Leki z grupy NLPZ należy stosować z ostrożnością w przypadku pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8).

<u>Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe</u>
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio monitorować i udzielać właściwych zaleceń, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszane były zatrzymanie płynów i obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale i w dużych dawkach) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zaburzeń zakrzepowych w obrębie tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni ketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Zalecana jest ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ zgłaszane były zatrzymanie płynów oraz obrzęki w związku z leczeniem NLPZ.

<u>Reakcje skórne</u>
W czasie leczenia NLPZ odnotowano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Prawdopodobnie największe ryzyko tych działań niepożądanych u pacjentów występuje na początku leczenia, ponieważ w większości przypadków reakcje te występowały w pierwszym miesiącu leczenia. W przypadku pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych i jakichkolwiek innych objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu Ketolek.

Reakcje fotoalergiczne spowodowane stosowaniem NLPZ są dobrze znanymi działaniami niepożądanymi leków tej grupy i są najczęściej przypisywane promieniowaniu UV. Ketoprofen powoduje zwiększone ryzyko fotoalergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Reakcja fotoalergiczna

występuje na skutek nadwrażliwości na poziomie komórkowym obejmującej reakcje immunologiczne. Dlatego też występuje jedynie u pacjentów wcześniej uczulonych i wymaga okresu utajenia nadwrażliwości. Ustąpienie objawów skórnych po odstawieniu produktu może trwać kilka miesięcy. Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości krzyżowej z innymi związkami kwasu arylopropionowego, fenofibratami lub związkami benzoilu lub benzofenonu zabezpieczonych oksybenzonem. Nie można wykluczyć, że powszechne oraz powtarzające się stosowanie tych związków może prowadzić do nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia reakcji fotoalergicznej u pacjentów stosujących produkt Ketolek należy przerwać jego stosowanie.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego
Ketolek 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 lek Ketolek 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.

Pozostałe informacje
Ketolek należy stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:
- w przypadkach nabytej porfirii.

Szczególnie w następujących przypadkach wymagany jest dokładny nadzór lekarza:
- występujące uprzednio uszkodzenie nerek,
- zaburzenia czynności wątroby,
- stosowanie bezpośrednio po poważnym zabiegu chirurgicznym,
- u pacjentów z katarem siennym, polipami nosa oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, z uwagi na zwiększone ryzyko zapoczątkowania reakcji alergicznej. Może się to objawiać w postaci ataków astmy (tzw. astma aspirynowa), wystąpienia obrzęku naczynioworuchowego lub pokrzywki,
- u pacjentów wykazujących reakcję alergiczną na inne substancje, ponieważ istnieje również ryzyko reakcji nadwrażliwości w czasie stosowania produktu Ketolek,
- intensywne leczenie lekami moczopędnymi,
- leczenie lekami z grupy NLPZ lub innymi lekami przeciwbólowymi,
- zaburzenia krzepnięcia krwi, leczenie lekami przeciwzakrzepowymi.

Ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwowano w bardzo rzadkich przypadkach. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów poważnych reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu Ketolek należy przerwać stosowanie produktu. W zależności od objawów, jakakolwiek interwencja medyczna musi być przeprowadzona przez specjalistę.

U pacjentów z astmą w połączeniu z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipowatością nosa występuje większe niż u pozostałej części populacji ryzyko uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ. Przyjmowanie tego leku może powodować napady astmy lub skurcz oskrzeli, szczególnie u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia zaburzeń takich jak niewyraźne widzenie należy przerwać stosowanie produktu.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych NLPZ podczas choroby zakaźnej, przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe właściwości ketoprofenu mogą maskować występujące zazwyczaj objawy postępowania infekcji, takie jak gorączka.

U pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku, z niewydolnością serca, marskością wątroby i nerczycą, stosujących leki moczopędne oraz z przewlekłym zaburzeniem czynności nerek, należy

uważnie monitorować czynność nerek na początku leczenia. U tych pacjentów stosowanie ketoprofenu może wywołać zmniejszenie przepływu krwi przez nerki na skutek hamowania prostaglandyn i przez to prowadzić do uszkodzenia nerek.

Produkt Ketolek może tymczasowo hamować agregację płytek. Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi powinni być poddani ścisłej obserwacji.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub chorobami wątroby w wywiadzie należy okresowo badać aktywność aminotransferaz, szczególnie podczas długotrwałego leczenia.
Zgłaszano rzadkie przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby związane ze stosowaniem ketoprofenu.

Podczas dłuższego stosowania ketoprofenu wymagane jest regularne badanie aktywności enzymów wątrobowych, czynności nerek oraz morfologii krwi z rozmazem.
Podczas dłuższego stosowania leków analgetycznych może wystąpić ból głowy, którego nie należy leczyć poprzez zwiększenie dawki produktu leczniczego.

Zasadniczo nałogowe przyjmowanie leków analgetycznych, w szczególności, gdy jednocześnie podaje się kilka substancji przeciwbólowych, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek, w tym do niewydolności nerek (nefropatia polekowa).

W czasie stosowania leków z grupy NLPZ działania niepożądane, zwłaszcza te dotyczące przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego, nasilają się, gdy jednocześnie jest spożywany alkohol.

Stosowanie leków z grupy NLPZ może zaburzać płodność u kobiet, dlatego też ten produkt nie jest zalecany u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.6).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany 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

Nie zaleca się stosowania z następującymi produktami:

Inne NLPZ (w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) oraz salicylany w dużych dawkach
Jednoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ, w wyniku działania synergistycznego, może zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego i krwawień z przewodu pokarmowego.
Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ketoprofenu wraz z innymi NLPZ (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna, warfaryna, acenokumarol) i leki hamujące agregację płytek krwi (tyklopidyna, klopidogrel)
Zwiększone ryzyko krwawienia. Leki z grupy NLPZ mogą wzmagać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stan zdrowia pacjenta.

Lit
Istnieje ryzyko wzrostu stężenia litu w osoczu, a niekiedy prowadzące do toksycznego stężenia litu z powodu obniżonego stopnia wydalania litu przez nerki. Należy w związku z tym uważnie

monitorować stężenie litu w surowicy krwi i dostosować jego dawkowanie w czasie leczenia NLPZ oraz po jego zakończeniu.

Metotreksat w dawkach większych niż 15 mg/tydzień
W szczególności podczas podawania wysokich dawek (> 15 mg/tydzień) występuje zwiększone ryzyko toksycznego działania metotreksatu na krew i układ krwiotwórczy. Jest to prawdopodobnie związane z uwolnieniem metotreksatu z postaci związanej z białkami oraz jego zmniejszonego klirensu nerkowego.

Należy zachować ostrożność, podczas stosowania z następującymi produktami:

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II
Pacjenci, w szczególności pacjenci odwodnieni, przyjmujący leki moczopędne są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w następstwie zmniejszenia przepływu krwi przez nerki spowodowanego zahamowaniem prostaglandyn. Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania tacy pacjenci powinni zostać nawodnieni, a następnie należy monitorować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II z produktami hamującymi cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, które jest zazwyczaj odwracalne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego połączenia, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Należy pouczyć pacjenta o konieczności przyjmowania odpowiedniej ilości płynów oraz należy rozważyć regularną kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego. Jednoczesne stosowanie produktu Ketolek i diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu we krwi.

Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień
W pierwszym tygodniu jednoczesnego stosowania należy cotygodniowo wykonywać pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w przypadku jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku.
Podawanie produktu Ketolek w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i wzrostu jego toksycznego działania.

Glikokortykosteroidy
Występuje zwiększone ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Diuretyki pętlowe
Jednoczesne stosowanie diuretyków pętlowych może zwiększać częstość występowania zaburzeń czynności nerek.

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

Należy wziąć pod uwagę interakcje z następującymi produktami:

Leki hipotensyjne (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki)
Ryzyko zmniejszenia działania hipotensyjnego (hamowanie prostaglandyn rozszerzających naczynia).

Antybiotyki – pochodne chinolonu
Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów stosujących NLPZ i chinoliny.

Fenytoina

Jednoczesne stosowanie produktu Ketolek wraz z lekami zawierającymi fenytoinę może zwiększać ich stężenie fenytoiny w surowicy krwi. Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

Digoksyna
Leki z grupy NLPZ mogą zaostrzyć niewydolność serca oraz zwiększać stężenie digoksyny w surowicy krwi. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Inne leki przeciwzakrzepowe, heparyna w dawkach profilaktycznych
Zwiększone ryzyko krwawienia.

Inne leki powodujące hiperkaliemię
Ryzyko hiperkaliemii.

Cyklosporyna, takrolimus
Ryzyko wystąpienia addycyjnego działania nefrotoksycznego, w szczególności u osób w podeszłym wieku.

Trombolityki
Zwiększone ryzyko krwawienia.

Probenecid i sulfinpirazon
Produkty lecznicze zawierające probenecid i sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ketoprofenu.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI)
Występuje zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy
Leki zobojętniające sok żołądkowy mogą prowadzić do zmniejszenia wchłaniania produktu Ketolek.

Doustne leki przeciwcukrzycowe
Do chwili obecnej badania kliniczne nie wykazały interakcji pomiędzy ketoprofenem a doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej jednak zaleca się profilaktycznie kontrolę stężenia cukru w czasie skojarzonego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, jak również wad serca i wytrzewienia po użyciu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych wad rozwojowych zwiększa się z poniżej 1% do około 1,5%. Ryzyko zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia.
U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększonej utraty zarodka przed i po jego zagnieżdżeniu oraz zwiększonej śmiertelności zarodków płodów. Ponadto zwiększona ilość wad rozwojowych, w tym wady sercowo-naczyniowe, była raportowana u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn podczas fazy organogenezy.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ketoprofenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży ketoprofen należy podawać jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli ketoprofen podawany jest kobiecie, która zamierza zajść w ciążę, oraz gdy jest podawany w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas leczenia możliwie jak najkrótszy.

Kilka dni po 20. tygodniu ciąży należy rozważyć przedporodową obserwację w celu wykrycia małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na ketoprofen. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania ketoprofenu.

W czasie trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory prostaglandyn mogą:
- narazić płód na:
- działanie toksyczne na układ krążenia i płuca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

- narazić matkę i dziecko pod koniec trwania ciąży na:
- możliwość przedłużenia czasu krwawienia, hamujący wpływ na agregację płytek, który może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach,
- hamowanie skurczów macicy mogące powodować opóźnienie lub przedłużenie porodu.

W związku z powyższym, ketoprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 5.3).

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania ketoprofenu do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania ketoprofenu w okresie karmienia piersią.

Płodność
Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że hamują cyklooksygenazy/ syntezę prostaglandyn, stosowanie ketoprofenu może zaburzać płodność u kobiet, dlatego też nie jest on zalecany u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania ketoprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy lub drgawek i odradzić im prowadzenie pojazdów oraz obsługiwanie maszyn w przypadku pojawienia się takich objawów.
Ponieważ w czasie stosowania dużych dawek produktu Ketolek mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (np. zmęczenie, zawroty głowy), zdolność reakcji może być zmieniona w pojedynczych przypadkach oraz zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być ograniczona. W szczególności odnosi się to do interakcji z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

W odniesieniu do wymienionych działań niepożądanych produktu leczniczego należy pamiętać, iż są one głównie zależne od dawki oraz występuje różnica międzyosobnicza w ich występowaniu.

Najczęstszymi 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 Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.
Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego w szczególności zależy od dawki i czasu trwania leczenia.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia, niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zaburzeń zakrzepowych w obrębie tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

Zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ketoprofenu u osób dorosłych:

Częstość / Klasy-fikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze [1]					Opisywano przypadki pogorszenia stanów zapalnych pochodzenia infekcyjnego (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) podczas układowego przyjmowania leków z grupy NLPZ. Ma to prawdopodobnie związek z mechanizmem działania NLPZ.	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[2]				Niedokrwistość pokrwotoczna	Niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość aplastyczna, leukopenia,	Niewydolność szpiku kostnego

					trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi oznakami mogą być: gorączka, ból gardła, powierzchowne zmiany chorobowe w jamie ustnej, objawy grypopodobne, znaczne zmęczenie, krwawienie z nosa oraz krwawienie w obrębie skóry.	
Zaburzenia układu immunologi-cznego		Reakcje nadwrażliwości w postaci wysypki skórnej i świądu			Ostre ogólne reakcje nadwrażliwości. Objawiają się one jako: obrzęk twarzy, obrzęk języka, wewnętrzny obrzęk krtani wraz ze zwężeniem dróg oddechowych, duszność, kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze, a nawet zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny.[3]	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność, pobudzenie,				Zmiany nastroju, splątanie

		drażliwość				
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy lub zmęczenie	Senność	Parestezja		Drgawki, zaburzenia smaku, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne			
Zaburzenia serca					Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe					Nadciśnienie tętnicze	Rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Astma		Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne leki z grupy NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia przewodu pokarmowego, np.: nudności, wymioty, zgaga, ból żołądka, wzdęcia, zaparcie lub biegunka oraz niewielkie	Niestrawność, ból brzucha, owrzodzenie przewodu pokarmowego wraz z krwawieniem i perforacją w niektórych	Krwawe wymioty, smolisty stolec, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka		Zgłaszano zapalenie trzustki, błoniaste zwężenie jelita	Zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna

	krwawienia z przewodu pokarmowego, które w pojedynczych przypadkach mogą powodować niedokrwistość	przypadkach				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy z powodu zaburzeń wątroby	Uszkodzenie wątroby, w szczególności w czasie długotrwałego leczenia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, świąd		Zasadniczo odwracalne reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne w postaci rumienia, świądu, pęcherzykowacenia lub zmian liszajowatych po kilku miesiącach stosowania bez powikłań.[5] Łysienie (najczęściej odwracalne), pęcherzowe reakcje skórne, w tym	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

					zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych[4]		Obrzęk obwodowy, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem	Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek, zespół nerczycowy lub śródmiąższowe zapalenie nerek		Uszkodzenie nerek (martwica brodawek), w szczególności podczas długotrwałego leczenia, również zwiększone stężenie kwasu moczowego	Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk			
Badania diagnostyczne				Zwiększenie masy ciała		

[1]Należy zalecić pacjentom, aby natychmiast skontaktowali się z lekarzem w przypadku pojawienia się pierwszych objawów infekcji lub pogorszenia stanu zapalnego w czasie leczenia produktem Ketolek. Należy sprawdzić, czy istnieje wskazanie do leczenia przeciwbakteryjnego antybiotykiem.
[2]W czasie długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować morfologię krwi z rozmazem.
[3]Należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej w przypadku wystąpienia początków powyższych objawów, które mogą wystąpić już po pierwszym podaniu produktu.
[4]Należy regularnie kontrolować czynność nerek.
[5]W takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu Ketolek.

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

Objawy
Zgłaszano przypadki przedawkowania ketoprofenu w dawkach do 2,5 g. W większości przypadków odnotowane objawy były łagodne i ograniczały się do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu. Ponadto mogą wystąpić ból głowy, zawroty głowy, otępienie, utrata przytomności, ból brzucha, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i sinica.

Sposób postępowania
Brak specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania ketoprofenu.
W przypadkach podejrzenia ciężkiego przedawkowania płukanie żołądka jest zalecane tylko w ciągu 60 minut od przyjęcia leku. Należy rozpocząć leczenie objawowe i podtrzymujące, w tym nawodnienie, monitorowanie wydalania z moczem oraz wyrównanie kwasicy, jeśli wystąpi.
Jeżeli wystąpi niewydolność nerek, w celu usunięcia leku z krążenia przydatna może być hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01A E03

Ketoprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych pochodnych kwasu propionowego.
Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe.
Mechanizm działania ketoprofenu polega prawdopodobnie na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn. Dopuszcza się również istnienie innych mechanizmów działania ketoprofenu. Ketoprofen hamuje również agregację płytek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ketoprofen po podaniu doustnym ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu następuje po 1 – 2 godzinach od podania doustnego i doodbytniczego oraz po 20 – 30 minutach od podania domięśniowego.
Jednoczesne przyjmowanie pokarmu spowalnia wchłanianie, nie wpływa jednak na biodostępność produktu leczniczego.

Dystrybucja
Dostępność ogólnoustrojowa wynosi ponad 90% po podaniu doustnym oraz ponad 70% po podaniu domięśniowym i doodbytniczym.
Ketoprofen w 99% wiąże się z białkami osocza. W płynie maziowym osiąga wyższe stężenie niż w surowicy. Ketoprofen przenika przez barierę łożyskową.

Metabolizm
Ketoprofen ulega hydroksylacji i sprzęganiu z kwasem glukuronowym w wątrobie.

Eliminacja
Farmakologicznie nieaktywne metabolity są wydalane głównie przez nerki (92 – 98%), a pozostałość z żółcią. U zdrowych osobników okres półtrwania wynosi 1,5 – 2,5 h, ale może również wynosić 8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wydalanie może być wydłużone proporcjonalnie do stopnia zaburzeń.

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku - wchłanianie ketoprofenu nie zmienia się; ulega wydłużeniu okres półtrwania produktu leczniczego oraz zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy.
Pacjenci z niewydolnością nerek - zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy, a ulega wydłużeniu okres półtrwania produktu leczniczego, proporcjonalnie do ciężkości niewydolności nerek.
Pacjenci z niewydolnością wątroby - nie ulega zmianie klirens osoczowy i okres połowicznej eliminacji; około dwukrotnie zwiększa się ilość produktu leczniczego nie związanego z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, toksyczność subchroniczna i przewlekła objawiały się głównie jako rany i owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz jako uszkodzenia nerek.
W serii standardowych testów *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagenności nie wykazano działania mutagennego. Badania długotrwałe na szczurach i myszach nie wykazały potencjalnego działania kancerogennego ketoprofenu.
W dawce ≥ 6 mg/kg mc./dobę ketoprofen może prowadzić do zaburzeń dotyczących zagnieżdżenia, płodności oraz porodu u samic szczura. Potencjał embriotoksyczny ketoprofenu został zbadany na kilku gatunkach zwierząt. Brak dowodu na jakiekolwiek teratogenne działanie ketoprofenu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki:

Korpus
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Wieczko
Żelatyna
Żelaza tlenek, czarny (E 172)
Erytrozyna (E 127)
Indygokarmin (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Ketolek dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach po 10, 20 lub 30 kapsułek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr: 25484

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2025