

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketoflix, 50 mg, granulat do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dwudzielną saszetkę zawiera 50 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*) w postaci ketoprofenu z lizyną (80 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

Granulat o barwie białej lub żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ketoflix jest wskazany w krótkotrwałym objawowym leczeniu ostrego bólu o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, takiego jak:

- ból głowy,
- ból zębów,
- bolesne miesiączkowanie,
- ból spowodowany lekkimi nadwyrężeniami i zwichnięciami.

Produkt leczniczy Ketoflix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli oraz młodzież w wieku od 16 lat

- 25 mg ketoprofenu do trzech razy na dobę lub
- 50 mg ketoprofenu do dwóch razy na dobę

(co odpowiada 40 mg ketoprofenu z lizyną do trzech razy na dobę lub 80 mg ketoprofenu z lizyną do dwóch razy na dobę).

Między kolejnymi dawkami należy zachować co najmniej 8-godzinny odstęp.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę powinien ustalać lekarz i w razie konieczności zalecić stosowanie dawki mniejszej niż wyżej wskazana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Ketoflix nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej

16 lat.

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

Jeśli u młodzieży w wieku od 16 lat konieczne jest stosowanie tego produktu leczniczego dłużej niż przez 3 dni lub jeśli objawy nasilą się, należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli u dorosłych konieczne jest stosowanie tego produktu leczniczego dłużej niż przez 5 dni lub jeśli objawy nasilą się, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować na początku leczenia najmniejszą dawkę dobową (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Ketoflix nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Zindywidualizowane dostosowania dawki można rozważyć dopiero po ustaleniu dobrej tolerancji leku.

Zaleca się monitorowanie objętości diurezy i czynności nerek (patrz 4.4)

Nie należy stosować Ketoflixu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz punkt 4.3).

Sposób stosowania

Podanie doustne. Roztwór należy przyjmować podczas posiłku.

Po otwarciu saszetki wzdłuż linii oznaczonej „pół dawki” uzyskuje się granulat z 25 mg ketoprofenu (co odpowiada 40 mg ketoprofenu z lizyną).

Po otwarciu saszetki wzdłuż linii oznaczonej „cała dawka” uzyskuje się granulat z 50 mg ketoprofenu (co odpowiada 80 mg ketoprofenu z lizyną).

Wsypaną zawartość saszetki do szklanki z wodą (100 ml) i dokładnie mieszać przez około 30 sekund, aż do rozpuszczenia granulatu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na kwas acetylosalicylowy (ASA) lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, wywołane podaniem ketoprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub innego rodzaju reakcje alergiczne. U takich pacjentów notowano ciężkie, rzadko zakończone zgonem przypadki reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).
- Astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie albo perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie.
- Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje lub przewlekła niestrawność w wywiadzie.
- Krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacja po wcześniejszym leczeniu NLPZ w wywiadzie.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężka niewydolność wątroby (marskość wątroby, ciężkie zapalenie wątroby).
- Ciężka niewydolność nerek.
- Skaza krwotoczna i inne zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia hemostazy.

- Leukopenia i trombocytopenia.
- Stosowanie intensywnej terapii moczopędnej.
- Trzeci trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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).

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.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować zwiększone ryzyko powstania owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania dużych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku takich 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.

Pacjentom z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna), należy ostrożnie podawać NLPZ, gdyż takie stany mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

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).

Pacjentów z istniejącą lub przebytą chorobą przewodu pokarmowego należy uważnie obserwować pod kątem występowania zaburzeń trawiennych, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

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

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.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ketoflix 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 Ketoflix stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących ketoprofen z lizyną zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego (czasami poważne) i owrzodzenie (patrz punkt 4.8). Z tego względu produkt leczniczy należy stosować u tych pacjentów pod ścisłym nadzorem medycznym, a lekarz powinien oceniać stosowany schemat leczenia indywidualnie u każdego pacjenta.

Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

Środki ostrożności

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ketoprofen należy podawać ze szczególną ostrożnością, biorąc pod uwagę zasadniczo nerkową eliminację produktu leczniczego.

U pacjentów z niewydolnością serca, marskością wątroby i zespołem nerczycowym, 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 (patrz punkt 4.3).

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.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi lub lekami hipowolemicznymi, ponieważ zwiększają ryzyko nefrotoksyczności. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, ketoprofen może prowadzić do zwiększenia osocznego stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania wynikające ze stosowania tego produktu leczniczego mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej

niewydolności nerek.

Podczas długotrwałego leczenia należy wykonać testy czynności wątroby i nerek oraz skontrolować morfologię krwi.

U pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zaburzenia czynności nerek, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub z chorobami wątroby w wywiadzie należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. W razie znacznego zwiększenia ich aktywności, leczenie trzeba przerwać. Podczas leczenia ketoprofenem opisywano rzadkie przypadki żółtaczk i zapalenia wątroby. NLPZ mogą zaburzać płodność u kobiet (patrz punkt 4.6).

Podobnie jak po innych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, stosowanie ketoprofenu u pacjentów z astmą oskrzelową lub skazą alergiczną może prowadzić do wystąpienia ataku astmy. 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) NLPZ. Podanie produktu Ketoflix może wywołać napad astmy lub skurcz oskrzeli, wstrząs i inne objawy alergiczne, zwłaszcza u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub NLPZ (patrz punkt 4.3). Ze względu na hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego, u osób z astmą i predysponowanych pacjentów mogą wystąpić napady skurczu oskrzeli oraz prawdopodobnie wstrząs i inne objawy alergiczne.

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną 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 odpowiednie monitorowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ stwierdzono zatrzymanie płynów i obrzęk.

Dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują, że stosowanie pewnych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i podczas długotrwałego leczenia) może być związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań tętniczych zakrzepowo-zatorowych (na przykład zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć podobne ryzyko dla soli lizynowej ketoprofenu.

Zgłaszano zwiększone ryzyko migotania przedsionków związane ze stosowaniem NLPZ.

Rozwojowi hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca, niewydolnością nerek i (lub) jednoczesne leczenie lekami pobudzającymi hiperkaliemię (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy monitorować stężenie potasu.

Infekcje

Podobnie jak przy innych NLPZ, w przypadku chorób zakaźnych, przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe właściwości ketoprofenu mogą maskować typowe objawy zakażenia, takie jak gorączka.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z objawami alergicznymi lub wcześniejszą alergią.

W razie wystąpienia zaburzeń wzroku (takich jak niewyraźne widzenie), lek należy odstawić.

Produkt leczniczy Ketoflix należy podawać ostrożnie u pacjentów ze zmianami hematopoetycznymi, z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszanymi zaburzeniami tkanki łącznej.

Produkt leczniczy Ketoflix zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie jest zalecane

Inne NLPZ (w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i duże dawki salicylanów (>3 g/dobę)
Istnieje zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego oraz krwawienia, ze względu na działanie synergistyczne.

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna) oraz inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, kłopidogrel)

NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z powodu zahamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Lit

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia litu w osoczu (niekiedy do wartości toksycznych) na skutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego. Jeśli to konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w osoczu oraz dostosowanie jego dawki na początku i po zakończeniu leczenia NLPZ.

Metotreksat w dawce 15 mg/tydzień lub większej

NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie metotreksatu w kanalikach nerkowych, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu.

Istnieje 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.

Należy odczekać co najmniej 12 godzin między zaprzestaniem lub rozpoczęciem leczenia ketoprofenem a podaniem metotreksatu.

Pochodne hydantoiny (np. fenytoina) i sulfonamidy

Ketoprofen może nasilić toksyczne działanie tych substancji.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

Leki lub grupy terapeutyczne, które mogą powodować hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą powodować hiperkaliemię, np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy enzymów (inhibitory ACE), blokery receptorów angiotensyny II, NLPZ, heparyna (o niskiej masie cząsteczkowej lub niefrakcjonowana), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprim. Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności kofaktorów. Ryzyko zwiększa się, gdy leki wymienione powyżej są podawane jednocześnie.

Tenofowir

Jednoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu i NLPZ może zwiększać ryzyko niewydolności nerek.

Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leku hamującego aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego.

Kortykosteroidy

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

Leki moczopędne

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). NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych.

Metotreksat w dawkach <15 mg/tydzień

Istnieje zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. 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

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

Zydowudyna

Istnieje ryzyko zwiększenia toksycznego działania na układ czerwonych krwinek w wyniku niekorzystnego wpływu na retikulocyty, z możliwością wystąpienia ciężkiej niedokrwistości w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia stosowania NLPZ. W okresie od 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia stosowania ketoprofenu z lizyną należy kontrolować pełną morfologię krwi oraz liczbę retikulocytów.

Pochodne sulfonilomocznika

NLPZ mogą zwiększać hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika, wypierając je z połączeń z białkami osocza.

Glikozydy nasercowe

NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać szybkość filtracji kłębuszkowej i zwiększać poziom glikozydów nasercowych w osoczu; jednak nie została wykazana interakcja farmakokinetyczna między ketoprofenem i aktywnymi glikozydami.

Skojarzone leczenie do rozważenia

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

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

Mifepryston

skuteczność metody antykoncepcji może być teoretycznie zmniejszona ze względu na właściwości przeciwprostaglandynowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Istnieją dowody sugerujące, że jednoczesne podawanie NLPZ w dniu podania dawki prostaglandyny nie wpływa niekorzystnie na wpływ mifepristonu lub prostaglandyny na dojrzewanie szyjki macicy lub kurczliwość macicy i nie zmniejsza klinicznej skuteczności przerwania ciąży.

Domaciczne środki antykoncepcyjne (wkładki wewnątrzmaciczne)

Skuteczność urządzenia może być zmniejszona, prowadząc w konsekwencji do zajścia w ciążę.

Cyklosporyna, takrolimus

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

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu może znacząco zmniejszyć klirens ketoprofenu z osocza, a zatem stężenie ketoprofenu w osoczu może wzrosnąć; ta interakcja może wynikać z mechanizmu hamującego w miejscu wydzielania kanalików nerkowych i sprzęgania glukuronidu i wymaga dostosowania dawki ketoprofenu.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i leki przeciw agregacji (tiklopidyna i kłopidogrel)

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Antybiotyki chinolonowe

Badania na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych z antybiotykami chinolonowymi. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia drgawek.

Difenylohydantoina i sulfonamidy

Ponieważ wiązanie białkowe ketoprofenu jest wysokie, może być konieczne stosowanie mniejszej dawki difenylohydantoiny lub sulfonamidów, lub leków, które powinny być podawane równocześnie.

Gemeprost

NLPZ zmniejszona skuteczność gemeprostu.

Leki trombolityczne

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia.

Unikać spożywania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy unikać stosowania ketoprofenu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

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 pierwszym i drugim 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, należy go podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy czas.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- stosowane w trzecim 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 przeciwapagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek ketoprofenu;
 - zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnienia lub przedłużenia porodu.

Stosowanie produktu w okresie przed porodem może powodować zmiany hemodynamiczne w małym

krążeniu nienarodzonego dziecka z poważnymi konsekwencjami związanymi z oddychaniem.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Stosowanie NLPZ 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

Produkt leczniczy Ketoflix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy, drgawki lub niewyraźne widzenie, i odradzić w takim przypadku prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Możliwe jest wystąpienie choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego (niekiedy zakończonego zgonem), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcie, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej notowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

W badaniach klinicznych u niemowląt i dzieci zgłaszano wymioty, biegunkę i reakcje nadwrażliwości. Klasyfikacja częstości działań niepożądanych: 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:

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie naczyń chłonnych.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość pokrwotoczna		Agranulocytoza, małopłytkowość, niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość aplastyczna, leukocytoza, plamica małopłytkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Hiperkaliemia, hiponatremia (patrz punkt 4.4 i 4.5).
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs), nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne					Depresja, omamy, dezorientacja, zmiany nastroju, pobudliwość, bezsenność. U pacjenta pediatrycznego, który wziął podwójną zalecaną dawkę wystąpił niepokój, zaburzenia zachowania.
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, senność, lęk przestrzeni	Parestezje	Dyskineza, omdlenia	Drgawki, zaburzenia smaku, drżenie, hiperkineza.
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)		Obrzęk okołoooczdowy
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca					Niewydolność serca, migotanie przedsionków, kołatanie serca i tachykardia
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zapalenie naczyń (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma oskrzelowa	Obrzęk krtani	Skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na ASA i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa, duszność, skurcz krtani, ostra niewydolność oddechowa (odnotowano pojedynczy przypadek zakończony zgonem u chorego na astmę i wrażliwego na aspirynę).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty	Dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny, zapalenie jelita grubego,		Ból żołądka, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja (czasami śmiertelna, szczególnie u osób w podeszłym wieku - patrz punkt 4.4), gorączka, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zgaga żołądka, obrzęk jamy ustnej, zapalenie trzustki, smolisty stolec, wymioty fusowate, hiperchlorhydria, ból żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, obrzęk języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy w wyniku zaburzeń czynności wątroby, żółtaczka		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd			Nadwrażliwość na światło, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień, osutka, wysypka grudkowo-plamista, plamica, uogólniona wysypka krostkowa, zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz	Ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, zatrzymanie wody/sodu z możliwym obrzękiem, ostra martwica cewek, martwica brodawek nerkowych, skąpomocz, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, zmęczenie, obrzęk obwodowy, dreszcze		Oslabienie, obrzęk twarzy	
Badania diagnostyczne			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.

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

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 i bólu brzucha, bólu głowy, zawrotów głowy i biegunki.

W przypadkach dużego przedawkowania obserwowano niedociśnienie, depresję oddechową i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Postępowanie

Nie ma szczególnej odtrutki w przypadku przedawkowania ketoprofenu.

W razie znacznego przedawkowania, pacjenta należy niezwłocznie przewieźć do szpitala. Należy szybko usunąć zawartość żołądka.

Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące w celu wyrównania odwodnienia, kontroli wydalania moczu i wyrównania ewentualnej kwasicy.

Należy ściśle kontrolować czynność nerek i wątroby. W razie niewydolności nerek substancje czynną 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

Mechanizm działania NLPZ wiąże się ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn przez zahamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy.

Szczególnie można obserwować hamowanie przekształcenia kwasu arachidonowego do cyklicznych endonadtlenków prostaglandynowych G₂ (PGG₂) i H₂ (PGH₂), prekursorów prostaglandyn PGE₁, PGE₂, PGF₂ i PGD₂, a także prostacykliny PGI₂ i tromboksanów (TxA₂ i TxB₂). Ponadto zahamowanie syntezy prostaglandyn może zakłócać czynność innych mediatorów zapalenia, takich jak kininy, powodując pośrednie działania, dodatkowe wobec działania bezpośredniego.

Działania farmakodynamiczne

Sól lizynowa ketoprofenu (kwasu 2-(3-benzoilofenylo) propionowego) ma działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Należy do klasy niesteroidowych leków przeciwzapalnych

(NLPZ).

Ketoprofen z lizyną ma silne działanie przeciwbólowe, które koreluje z działaniem zarówno przeciwzapalnym, jak i ośrodkowym. Działa przeciwgorączkowo bez zaburzania fizjologicznych procesów termoregulacyjnych.

Powoduje ustąpienie lub złagodzenie bolesnych stanów zapalnych, co sprzyja ruchomości stawów.

Sól lizynowa ketoprofenu powoduje wzrost rozpuszczalności, wchłaniania i lepszą tolerancję. W modelu doświadczalnym w badaniu *in vitro* wykazano, że L-lizyna posiada właściwości gastroprotekcyjne (działanie ochronne na śluzówkę żołądka).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ketoprofen z lizyną jest lepiej rozpuszczalny niż postać kwasowa.

Wchłanianie

Postać farmaceutyczna, (granulat do sporządzania roztworu doustnego) pozwala na przyjęcie substancji czynnej w roztworze wodnym. Prowadzi to do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu i szybkie uzyskanie stężenia maksymalnego. Skutkiem klinicznym jest szybki początek działania oraz nasilone działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

Po podaniu soli ketoprofenu z lizyną w postaci granulatu do sporządzenia roztworu doustnego w saszetce terapeutyczne stężenie w osoczu obserwuje się już po 3 minutach, ponieważ substancja czynna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Wielokrotne podawanie nie zmienia kinetyki produktu leczniczego i nie powoduje jego kumulacji.

Ketoprofen wiąże się w 95-99% z białkami osocza.

Po podaniu ogólnym znaczące stężenia ketoprofenu stwierdzono w migdałkach i w płynie maziowym.

Metabolizm

Ketoprofen podlega znacznemu metabolizmowi: 60-80% substancji czynnej podanej ogólnie stwierdza się w moczu w postaci metabolitów.

Wydalenie

Ketoprofen wydalaný jest szybko, głównie przez nerki: 50% substancji czynnej podanej ogólnie wydalaný jest w moczu w ciągu 6 godzin.

Dzieci i młodzież

Profil kinetyczny u dzieci jest taki sam, jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doustnym wartość LD₅₀ ketoprofenu z lizyną u szczurów i myszy wynosiła, odpowiednio 102 i 444 mg/kg, co odpowiada 30-120-krotności aktywnej dawki o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym u badanych zwierząt. Po podaniu dootrzewnowym LD₅₀ ketoprofenu z lizyną u szczurów i myszy miała wartość odpowiednio 104 i 610 mg/kg.

U szczurów, psów i małp długotrwałe podawanie doustne ketoprofenu z lizyną w dawkach równych lub większych od zalecanych dawek leczniczych nie powodowało wstąpienia żadnych działań toksycznych. Po podaniu dużych dawek stwierdzano zmiany dotyczące przewodu pokarmowego i nerek związane ze znanymi działaniami niepożądanymi wywołanymi u zwierząt przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W przeprowadzonym na królikach badaniu długotrwałej toksyczności wykazano, że ketoprofen podawany doodbytniczo jest lepiej tolerowany niż podawany doustnie. W badaniach tolerancji przeprowadzonych na królikach ketoprofen z lizyną podawany domięśniowo był dobrze tolerowany. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego działania ketoprofenu z lizyną. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono, aby ketoprofen miał działanie rakotwórcze.

Dane dotyczące toksycznego działania NLPZ na zarodek i płód oraz dotyczące działania teratogennego, patrz punkt 4.6.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Powidon K30

Aromat miętowy (zawiera naturalne preparaty aromatyczne, maltodekstrynę i gumę arabską (E 414))

Sodu chlorek

Sacharyna sodowa (E 954)

Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany jest w dwudzielne saszetki papier/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 2, 6, 8, 10, 12 i 20 saszetek dwudzielnych.

Jedna dwudzielna saszetka zawiera 2 g granulatu do sporządzania roztworu doustnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór uzyskany po rozpuszczeniu granulatu należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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