CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketoprofen Dompé 50 mg granulat powlekany, w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera: 50 mg ketoprofenu (w postaci ketoprofenu z lizyną 80 mg)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Glukoza	0,14 mg
Sacharoza	12,32 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat powlekany, w saszetkach.
Granulat o barwie od białej do koloru kości słoniowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé jest zalecany w krótkotrwałym objawowym leczeniu ostrego bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takiego jak ból głowy, ból zęba, ból miesiączkowy, ból po drobnych skręceniach i nadwyrężeniach.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé jest zalecany do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wskazanie	**Grupa wiekowa**	**Dawka**	**Czas trwania**
Objawowe łagodzenie bólu	Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat	1 saszetka jednorazowo – dawkę można powtórzyć w miarę potrzeb maksymalnie 2 razy na dobę.	Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Należy zachować odstęp co najmniej 8 godzin pomiędzy dawkami.

Nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 100 mg ketoprofenu.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania, przez 5 dni u osób dorosłych lub 3 dni u młodzieży. W razie konieczności stosowania tego produktu przez ponad 5 dni u osób dorosłych lub 3 dni u młodzieży, albo w razie nasilenia się objawów, należy skonsultować się z pracownikiem służby zdrowia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku powinni zaczynać leczenie od najmniejszej możliwej dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki. Indywidualne dostosowanie dawki można rozważyć dopiero po ustaleniu, że produkt leczniczy jest dobrze tolerowany (patrz punkt 4.4).
Nie należy stosować produktu leczniczego Ketoprofen Dompé u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki (patrz punkt 4.4).
Nie należy stosować produktu leczniczego Ketoprofen Dompé u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzieży
Produktu leczniczego Ketoprofen Dompé nie powinno się stosować u dzieci w wieku poniżej 16 lat.

Sposób podawania
Wyłącznie do stosowania doustnego.
Zawartość saszetki należy umieścić bezpośrednio na język. Granule nie należy żuć. Granule należy zwilżyć śliną i natychmiast połknąć, popijając wodą lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancję czynną, inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości, takimi jak skurcz oskrzeli, napady astmy, ostry nieżyt błony śluzowej nosa, pokrzywka, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub inne reakcje alergiczne na ketoprofen lub na substancje o takim samym mechanizmie działania (np. na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ) w wywiadzie. U tych pacjentów obserwowano ciężkie reakcje, w rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8);
- u pacjentów z rozpoznaną wcześniej astmą oskrzelową;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z aktywną chorobą wrzodową lub z krwawieniem z przewodu pokarmowego, lub wywiadem wskazującym na nawracające krwawienia/owrzodzenie w przewodzie pokarmowym (dwa lub więcej potwierdzonych oddzielnych epizodów krwawienia lub owrzodzenia);
- u pacjentów z krwawieniami z żołądka lub dwunastnicy, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub perforacją lub przewlekłymi objawami dyspeptycznymi w wywiadzie;
- u pacjentów z krwawieniem z żołądka lub jelit lub perforacją po wcześniejszym leczeniu NLPZ w wywiadzie;

. u pacjentów z leukocytopenią lub małopłytkowością;
· u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
· u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka;
· pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (marskością wątroby, ciężkim zapaleniem wątroby);
· pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
· u pacjentów ze skazą krwotoczną i innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, pacjentów z zaburzeniami hemostazy;
. u pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu lekami moczopędnymi;
· u pacjentek w trzecim trymestrze ciąży;
· u dzieci w wieku poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych do minimum (patrz punkt 4.2 oraz niżej: ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketoprofen Dompé z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja: podczas leczenia w przypadku wszystkich NLPZ zgłaszano przypadki występowaniae krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), w dowolnym jego momencie, z lub bez objawów ostrzegawczych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

U pacjentów w podeszłym wieku, a także pacjentów z przebytą chorobą wrzodową, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki.
U tych pacjentów, a także u pacjentów stosujących aspirynę w małych dawkach lub inne leki potencjalnie zwiększające ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku działań toksycznych w obrębie przewodu pokarmowego, szczególnie, jeśli są to pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza na początku leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub występowania krwawień z przewodu pokarmowego, np. doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwzakrzepowe, takie jak aspiryna (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku narażeni są na występowanie ze zwiększoną częstością działań niepożądanych podczas stosowania NLPZ, szczególnie zaś na występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które potencjalnie mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących sól lizynową ketoprofenu 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.

Pacjenci z aktywną chorobą wrzodową lub u których wystąpiła wcześniej choroba wrzodowa
U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób przewodu pokarmowego (np. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna) NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności, gdyż schorzenia te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8 - działania niepożądane).

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 punkty 4.2 i 4.3).

Pacjenci, u których występuje obecnie lub w przeszłości choroba przewodu pokarmowego powinni być uważnie monitorowani pod kątem możliwego wystąpienia zaburzeń przewodu pokarmowego, szczególnie krwawienia z żołądka i jelit.

Jeśli u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ketoprofen Dompé wystąpi krwawienie lub owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego, leczenie należy przerwać.

Reakcje skórne
Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem reakcje skórne, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (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, produkt leczniczy Ketoprofen Dompé należy odstawić.

<u>Środki ostrożności</u>
Zaburzenia czynności serca, nerek i wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ketoprofen należy podawać szczególnie ostrożnie, uwzględniając fakt, że lek ten jest eliminowany głównie przez nerki.

Na początku leczenia należy ściśle monitorować czynność nerek u pacjentów z niewydolnością serca, marskością wątroby i zespołem nerczycowym, u pacjentów leczonych diuretykami lub u których występuje przewlekła niewydolność nerek, szczególnie, jeśli są w podeszłym wieku. U tych pacjentów stosowanie ketoprofenu może powodować zmniejszenie dopływu krwi do nerek z powodu zahamowania prostaglandyn, a w efekcie niewydolność nerek (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).
Należy również zachować ostrożność u pacjentów leczonych diuretykami lub z potencjalną hipowolemią, ze względu na zwiększone ryzyko działania toksycznego na nerki.
Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, produkt leczniczy może zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny we krwi.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, stosowanie tego produktu leczniczego może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych wpływających na nerki, które mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, ten produkt leczniczy może powodować niewielkie przejściowe zwiększenie niektórych parametrów wątrobowych, jak również znaczące zwiększenie aktywności SGOT i SGPT. W przypadku znaczącego zwiększenia tych parametrów, leczenie należy przerwać. Zgłaszano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby przy stosowaniu ketoprofenu. Jednak wskaźnik występowania ostrej niewydolności wątroby na milion lat leczenia był niższy w przypadku ketoprofenu w porównaniu z innymi NLPZ i paracetamolem.

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej predysponowani do osłabienia czynności nerek, układu krążenia lub wątroby.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca i potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni solą lizynową ketoprofenem tylko po starannej ocenie.

Zaleca się odpowiednie monitorowanie i wydawanie odpowiednich zaleceń w przypadku pacjentów z wywiadem wskazującym na nadciśnienie tętnicze i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolność serca, ponieważ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęki w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują na to, że stosowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w wysokich dawkach i długotrwale), może wiązać się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych dotyczących naczyń tętniczych (np. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i niewydolności serca). Jednak względne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było niższe dla ketoprofen niż dla innych NLPZ.
Istnieją doniesienia o zwiększeniu ryzyka migotania przedsionków związanego ze stosowaniem NLPZ.

Może występować hiperkaliemia, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie leczonych lekami, które sprzyjają hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).
W tych sytuacjach, należy monitorować stężenia potasu.

Maskowanie objawów zakażeń
Ketoprofen Dompé może maskować objawy zakażeń, co może prowadzić do opóźnienia wdrożenia odpowiedniego leczenia, a tym samym – pogorszyć wyniki leczenia zakażenia. Obserwowano to w odniesieniu do bakteryjnego pozaszpitalnego zapalenia płuc i bakteryjnych powikłań ospy wietrznej. Przy podawaniu produktu leczniczego Ketoprofen Dompé z powodu gorączki lub bólu związanego z zakażeniem, zaleca się monitorowanie zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem w razie utrzymywania się lub nasilania objawów.

Choroby układu oddechowego
Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, stosowanie ketoprofenu u pacjentów z astmą oskrzelową lub skazą alergiczną może wywoływać napady astmy.
Pacjenci z astmą związaną z przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa są obarczeni większym ryzykiem alergii na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ w porównaniu z

resztą populacji.
Podawanie tego leku może spowodować napady astmy lub skurcz oskrzeli, wstrząs i inne epizody alergiczne u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy lub NLPZ. (Patrz punkt 4.3). U astmatyków i osób predysponowanych, napady skurczu oskrzeli, potencjalnie wstrząs i inne epizody alergiczne mogą występować z powodu interakcji produktu leczniczego z metabolizmem kwasu arachidonowego.
Produkt należy stanowić ostrożnie u pacjentów z epizodami alergicznymi lub alergią w wywiadzie.

Zaburzenia widzenia
Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia zaburzeń wzroku, takich jak niewyraźne widzenie.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé należy podawać ostrożnie pacjentom cierpiącym na zaburzenia hematopoezy, toczeń rumieniowaty układowy lub mieszane choroby tkanki łącznej.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé zawiera glukozę (w aromacie limonkowym)
Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé zawiera sacharozę (w aromacie cytrynowym)
Pacjenci z rzadkim dziedzicznym zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé zawiera sód (w aromacie limonkowym, cytrynowym i frescofort)
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na każdą saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Ketoprofen Dompé zawiera aspartam
Ten produkt leczniczy zawiera 0,70 mg aspartamu w każdej saszetce.
Aspartam jest źródłem fenylalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenylalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia, których należy unikać
- Inne NLPZ (w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i salicylany w dużych dawkach (>3 g na dobę): jednoczesne podawanie różnych NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia i krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego ze względu na efekt synergistyczny.
- Leki przeciwzakrzepowe (takie jak heparyna i warfaryna): NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Zwiększone ryzyko krwawienia z powodu zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, pacjentów należy uważnie monitorować.
- inhibitory agregacji płytek (np. tyklopidyna i klopidogrel): zwiększone ryzyko krwawienia z powodu zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, pacjentów należy ściśle monitorować.
- Lit (opisywano stosowanie z różnymi NLPZ): NLPZ zwiększają stężenia litu w osoczu (zmniejszenie wydalana litu przez nerki), które mogą osiągnąć poziom toksyczny. Z tego powodu należy monitorować ten parametr i dostosowywać dawkę litu w trakcie leczenia oraz po zakończeniu leczenia

ketoprofenem i innymi NLPZ.

- Metotreksat w dawkach większych niż 15 mg/tydzień: zwiększone ryzyko toksycznego działania metotreksatu na krew, zwłaszcza w przypadku podawania go w dużych dawkach (>15 mg/tydzień), najprawdopodobniej związane z wypieraniem metotreksatu z połączeń białkowych i ze zmniejszeniem klirensu nerkowego przez leki przeciwzapalne w ogólności. Należy odczekać co najmniej 12 godzin pomiędzy przerwaniem lub rozpoczęciem leczenia ketoprofenem i podaniem metotreksatu.
- Hydantoina i sulfonamidy: może nastąpić nasilenie toksycznego działania tych substancji.

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności

- Produkty lecznicze i grupy leków, które mogą sprzyjać wystąpieniu hiperkaliemii:
  niektóre produkty lecznicze i grupy leków tj. chlorek potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ, heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trymetoprym) mogą sprzyjać hiperkaliemii. Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności czynników towarzyszących. Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone, kiedy produkty lecznicze wymienione wyżej są stosowane jednocześnie.
- Tenofowir: jednoczesne stosowanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru i NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek.
- Zydowudyna: ryzyko zwiększenia toksycznego działania na układ czerwonokrwinkowy 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 NLPZ należy kontrolować pełną morfologię krwi oraz liczbę retikulocytów.
- Leki moczopędne: u pacjentów stosujących leki moczopędne, a wśród nich szczególnie pacjentów będących w stanie odwodnienia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w wyniku zmniejszenia dopływu krwi do nerek spowodowanego zahamowaniem prostaglandyn. Tych pacjentów należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i należy u nich ściśle monitorować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4). NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych i w podeszłym wieku) równoczesne podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II i inhibitorów cyklooksygenazy może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do potencjalnej ostrej niewydolności nerek. Z tej przyczyny te połączenia należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni i po rozpoczęciu równoczesnego leczenia należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek.
- Kortykosteroidy: istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień: nasilone toksyczne działanie metotreksatu na krew z powodu zmniejszenia jego klirensu nerkowego przez leki przeciwzapalne w ogólności W trakcie pierwszych kilku tygodni leczenia skojarzonego konieczne są cotygodniowe badania kontrolne morfologii krwi. Badania kontrolne powinny być wykonywane ze zwiększoną częstością w razie występujących zmian czynności nerek, nawet łagodnych, i u pacjentów w podeszłym wieku.
- Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Należy zwiększyć monitorowanie kliniczne i częściej kontrolować czas krwawienia.
- Pochodne sulfonylomocznika: NLPZ mogą zwiększać hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonylomocznika, wypierając je z połączeń z białkami osocza.
- Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zaostrzać zastoinową niewydolność serca, zmniejszać przesączanie kłębuszkowe i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu. Nie wykazano jednak interakcji farmakokinetycznej między ketoprofenem a aktywnymi glikozydami.

Skojarzenia, które należy wziąć pod uwagę

- Leki przeciwnadciśnieniowe (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne): NLPZ mogą osłabiać działanie leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie NLPZ może osłabić działanie przeciwnadciśnieniowe, hamując syntezę prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne.
- Mifepryston: NLPZ mogą w bardzo dużym stopniu zmniejszyć działanie mifeprystonu.
- Wkładki domaciczne: skuteczność wyrobu może być zmniejszona, zwiększając ryzyko zajścia w ciążę.
- Cyklosporyna i takrolimus: jednoczesne leczenie NLPZ może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.
- Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia.
- Leki przeciwzakrzepowe (tiklopidyna i klopidogrel) i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Probenecyd: równoczesne podawanie probenecydu może istotnie zmniejszać klirens osoczowy ketoprofenu, a w następstwie stężenie ketoprofenu w osoczu może wzrosnąć.
- Antybiotyki chinolowe: z danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach wynika, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci stosujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
- Difenylohydantoina i sulfonamidy: ponieważ ketoprofen jest w wysokim stopniu związany z białkami, może być konieczne zmniejszenie dawki difenylohydantoiny lub sulfonamidów podawanych w trakcie leczenia.
- Gemeprost: zmniejszenie skuteczności gemeprostu.
- Należy unikać picia alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy unikać stosowania ketoprofenu w trakcie pierwszego i drugiego trymetru 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.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ketoprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Z tego powodu, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać ketoprofenu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ketoprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Ketoprofen Dompé.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na płód w następujący sposób:
- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenia/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem (patrz powyżej);

u matki i noworodka pod koniec ciąży mogą prowadzić do:
- wydłużenia czasu krwawienia, w wyniku działania przeciwagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

Stosowanie tego produktu leczniczego w okresie okołoporodowym może spowodować zmiany hemodynamiczne w krążeniu płucnym u nienarodzonego dziecka z poważnym następstwami dla oddychania.

W związku z tym stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

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

Płodność
Stosowanie NLPZ może osłabiać płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. Nie zalecasię stosowania produktu leczniczego Ketoprofen Dompé, podobnie jak innych produktów leczniczych hamujących syntezę prostaglandyn i cyklooksygenazy, u kobiet planujących zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy przerwać podawanie NLPZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy lub drgawek i zalecić, aby w przypadku wystąpienia tych objawów nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy produkt leczniczy, Ketoprofen Dompé może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.
Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:
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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania ketoprofenu u osób dorosłych:

Klasyfikacja układów i narządów/	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						Aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Niedokrwistość pokrwotoczna		Małopłytkowość, agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość aplastyczna, leukocytoza, plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs), nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Hiperkalemia, hiponatremia (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia psychiczne						Depresja, omamy, splątanie, omamy, zmiany nastroju, pobudliwość, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność	Parestezje	Dyskineza, omdlenie	Drgawki, zaburzenia smaku, drżenia, hiperkinezja
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)		Obrzęk okołooczodołowy
Zaburzenia ucha i błędnika				Szumy uszne		
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	Obrzęk krtani	Skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa, duszność, skurcz krtani, ostra niewydolność oddechowa (zgłoszono pojedynczy przypadek, który doprowadził do zgonu u pacjenta z astmą i wrażliwością na aspirynę)
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty	Dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka	Wrzody trawienne, zapalenie jelita grubego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		Bolesność żołądka, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego (czasem prowadząca do zgonu, szczególnie u osób w podeszłym wieku – patrz punkt 4.4), owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, zgaga, obrzęk ust, zapalenie trzustki, krwawy stolec, krwawe wymioty, nadkwaśność, ból żołądka, nadżerkowe zapalenie żołądka, obrzęk języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka skórna, świąd			Reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, plamica, ostra uogólniona osutka krostkowa, zapalenie skóry

Zaburzenia nerek i układu moczowego					Krwiomocz	Ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nefrytyczny, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, zatrzymanie wody/sodu potencjalnie z obrzękiem, ostra martwica kanalikowa, martwica brodawek nerkowych, skąpomocz, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk, zmęczenie, obrzęk obwodowy, dreszcze		Astenia, obrzęk twarzy	
Badania diagnostyczne				Zwiększenie masy ciała		

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują na to, że stosowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w wysokich dawkach i przez długi czas), może wiązać się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych dotyczących naczyń tętniczych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (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 krajowego systemu zgłaszania do Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-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

Zgłaszano przypadki przedawkowania ketoprofenu po zastosowaniu dawek do 2,5 g.
W większości przypadków, obserwowane objawy były łagodne i ograniczały się do letargu, senności, nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, bólu brzucha, bólu głowy, zawrotów głowy i biegunki.
W przypadku ciężkiego przedawkowania, obserwowano spadek ciśnienia tętniczego, depresję oddechową i krwawienie z przewodu pokarmowego.
Pacjentów należy niezwłocznie przewieźć do specjalistycznego ośrodka w celu wdrożenia leczenia objawowego.
Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania ketoprofenu.
Zalecane postępowanie w przypadku podejrzenia ciężkiego przedawkowania produktu leczniczego obejmuje płukanie żołądka w połączeniu z zastosowaniem objawowego i wspomagającego leczenia

wyrównującego odwodnienie, kontrolą diurezy i korektą ewentualnej kwasicy.
W przypadku niewydolności nerek przydatna może być hemodializa usuwająca produkt leczniczy z krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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.
W szczególności, obserwowane jest hamowanie przekształcania kwasu arachidonowego w cykliczne endonadtlenki, PGG_2 i PGH_2, prekursory prostaglandyn PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ i PGD_2, prostacykliny PGI_2 i tromboksany (TxA_2 i TxB_2). W tym względzie ketoprofen skuteczniej niż ibuprofen hamuje agregację płytek i syntezę tromboksanu.
Ponadto zahamowanie syntezy prostaglandyn może zakłócać czynność innych mediatorów zapalenia, takich jak kininy, powodując pośrednie działania, dodane do działania bezpośredniego.
Sól lizynowa ketoprofenu ma silniejsze działanie przeciwbólowe, wyższy wskaźnik działania przeciwzapalnego do przeciwbólowego niż inne NLPZ, skorelowane z działaniem ośrodkowym.

Sól lizynowa ketoprofenu działa przeciwgorączkowo bez zaburzania fizjologicznych procesów termoregulacyjnych.
Wpływ na ból toniczny i fazowy może wywierać poprzez zlateralizowane interakcje pomiędzy systemami włókien C i włókien Aδ na poziomie rdzeniowym lub obwodowym.
Powoduje ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia bolesnych stanów zapalnych, co sprzyja ruchomości stawów.

Działanie farmakodynamiczne
Sól lizynowa ketoprofenu stanowi lizynową sól kwasu 2-(3-benzoilfenyl)-propionowego, leku przeciwbólowego, przeciwzapalnego i przeciwgorączkowego, który należy do klasy NLPZ (M01AE).
Sól lizynowa ketoprofenu jest lepiej rozpuszczalna niż postać kwasowa. Wykazano, że lizyna wykazuje działanie ochronne na błonę śluzową żołądka, poprawiając tolerancję ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z ketoprofenem, ibuprofenem i solą argininową ibuprofenu.

Sól lizynowa ketoprofenu osiąga stężenie w osoczu Ce50 wynoszące 0,3 µg/mL w ciągu około trzech minut, wykazując działanie przeciwbólowe. Z tego powodu ketoprofen podawany doustnie powoduje znacząco szybszy początek łagodzenia bólu po pierwszej dawce u pacjentów z urazami (w ciągu 1,1 godziny) w porównaniu z ibuprofenem i skuteczniejszy z dłuższym czasem (8 godzin) działania przeciwbólowego w porównaniu z paracetamolem w odniesieniu do łagodzenia bólu pooperacyjnego.

Skuteczność kliniczna ketoprofenu podawanego doustnie w odniesieniu do łagodzenia bólu urazowego lub kostno-stawowego i poprawy statusu czynnościowego była znacząco lepsza niż w przypadku ibuprofenu i diklofenaku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sól lizynowa ketoprofenu ma lepszą rozpuszczalność niż postać kwasowa.

Wchłanianie
Postać farmaceutyczna do podawania doustnego pozwala na przyjęcie substancji czynnej w roztworze wodnym. Prowadzi to do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu i szybkie uzyskanie jej stężenia maksymalnego. Skutkiem klinicznym jest szybki początek działania oraz nasilone działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

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.

Eliminacja
Ketoprofen wydalany jest szybko, głównie przez nerki: 50% substancji czynnej podanej ogólnie wydalane jest z moczem w ciągu 6 godzin.

Dzieci i młodzież
Profil kinetyczny u dzieci jest taki sam, jak u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doustnym wartość LD_{50} soli lizynowej ketoprofenu u szczurów i myszy wynosiła, odpowiednio 102 i 444 mg/kg masy ciała, co odpowiada 30-120-krotności aktywnej dawki o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym u zwierząt. Po podaniu dootrzewnowym LD_{50} soli lizynowej ketoprofenu u szczurów i myszy miała wartość odpowiednio 104 i 610 mg/kg masy ciała.
Przedłużone doustne stosowanie u szczurów, psów i małp soli lizynowej ketoprofenu w dawkach równych lub wyższych niż podane dawki terapeutyczne nie powodowało występowania żadnych objawów toksyczności. Po podaniu dużych dawek stwierdzano zmiany dotyczące przewodu pokarmowego i nerek związane ze znanymi działaniami niepożądanymi wywoływanymi 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 sól lizynowa ketoprofenu podawana domięśniowo była dobrze tolerowana.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzanych *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego działania soli lizynowej ketoprofenu.
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. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (E 1201)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Hypromeloza

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Sodu laurylosiarczan
Kwas stearynowy (E 570)
Magnezu stearynian (E 572)
Mannitol (E 421)
Ksylitol (E 967)
Talk (E 553b)

Aromat
Aromat limonkowy (zawiera maltodekstrynę, skrobię modyfikowaną E 1450, glukozę, butylowany hydroksyanizol E 320, olejek z bergamotki, sód)
Aromat cytrynowy (zawiera sacharozę, maltodekstrynę, skrobię modyfikowaną E 1450, sód)
Aromat frescofort (zawiera gumę arabską, sód)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste saszetki PE/aluminium/PET w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 saszetek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dompé farmaceutici S.p.A
Via San Martino 12
20122 Milano
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28207

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2024

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