CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febrofen, 200 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu.

Twarde żelatynowe kapsułki, rozmiar 1, o przejrzystym denku i różowym wieczku, zawierające białe lub prawie białe kuliste mikrogranulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie przewlekłych zapalnych chorób reumatycznych, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów.
Objawowe leczenie ciężkich zmian zwyrodnieniowych stawów, jeśli niezbędna dawka wynosi 200 mg na dobę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

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

W przypadku łagodnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, celowe może być stosowanie leków neutralizujących lub osłaniających błonę śluzową żołądka. Związki glinu o działaniu neutralizującym nie zmniejszają wchłaniania ketoprofenu.

Dzieci i młodzież
Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu u dzieci. Nie należy stosować u pacjentów poniżej 15 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych jest zwiększone. Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia lekami z grupy NLPZ należy regularnie monitorować stan pacjenta, ze względu na możliwość wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Kapsułkę należy przyjmować podczas posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Występujące u pacjenta w przeszłości reakcje nadwrażliwości, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub innego rodzaju reakcje alergiczne wywołane podaniem ketoprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U takich pacjentów notowano ciężkie, rzadko zakończone zgonem, przypadki reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub jakiekolwiek przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji w wywiadzie.
Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.
Trzeci trymestr ciąży.
Ciężka niewydolność serca.
Skaza krwotoczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Występowanie działań niepożądanych oraz ryzyko żołądkowo-jelitowe i sercowo-naczyniowe (patrz poniżej) można zminimalizować poprzez stosowanie możliwie najmniejszych skutecznych dawek przez możliwie najkrótszy czas konieczny do złagodzenia objawów (patrz także punkt 4.2).

Należy unikać stosowania ketoprofenu jednocześnie z lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) i salicylanami w dużych dawkach ze względu na możliwość zwiększenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych, będących wynikiem stosowania NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia krążenia, zaburzenia czynności nerek i wątroby
U pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub zaburzeniami czynności wątroby, marskością wątroby, zespołem nerczycowym, przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek oraz zaburzeniami gospodarki wodnej (np. odwodnienie w wyniku stosowania leków moczopędnych, hipowolemia po zabiegu chirurgicznym lub z innych przyczyn) ketoprofen, poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, może zaburzać czynność nerek (patrz punkt 4.3).
W początkowym okresie leczenia u tych pacjentów niezbędne jest szczegółowe monitorowanie wielkości diurezy oraz innych wskaźników czynności nerek. Zaburzenie czynności nerek może prowadzić do obrzęków i zwiększenia stężenia azotu pozabiałkowego w surowicy.

Stosowanie leków z grupy NLPZ może również powodować występującą w różnych postaciach nefrotoksyczność, co może prowadzić do śródmiąższowego zapalenia nerek, zespołu nerczycowego oraz niewydolności nerek.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub z chorobami wątroby w wywiadzie konieczna jest okresowa kontrola aktywności aminotransferaz, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. Zaleca się także indywidualne dostosowanie dawki. Podczas leczenia ketoprofenem opisywano rzadkie przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby.

Podczas długotrwałego leczenia ketoprofenem należy wykonywać badania wskaźników morfologii krwi oraz kontrolować wskaźniki czynności wątroby oraz nerek.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano 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 z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów 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, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych 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).

Zaburzenia oddychania
U pacjentów z astmą oskrzelową oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipowatością nosa występuje zwiększone ryzyko alergii na kwas acetylosalicylowy i (lub) inne leki z grupy NLPZ w stosunku do reszty populacji. Podanie ketoprofenu u tych pacjentów może wywołać napad astmy, skurcz oskrzeli, szczególnie u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia, perforacja
W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń lub perforacji, mogących zakończyć się zgonem, które mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, w tym również bez objawów zwiastunowych oraz ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie ketoprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach, może być związane z wyższym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy, w stosunku do innych NLPZ (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest zwiększone w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami mogącymi zwiększać ryzyko zmian w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5) należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej). Ketoprofen nie powienien być stosowany u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (zapaleniem żołądka, dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia objawów choroby (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie w podeszłym wieku, powinni informować lekarza o jakichkolwiek nietypowych objawach brzusznych (szczególnie o krwawieniach z przewodu pokarmowego) zwłaszcza na początku leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takich jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących ketoprofen, produkt leczniczy należy odstawić.

Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej
Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej. Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Płodność u kobiet
Stosowanie ketoprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajść w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania ketoprofenu.

Reakcje skórne
Pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na światło słoneczne lub fototoksycznością w wywiadzie, należy dokładnie obserwować podczas podawania ketoprofenu.

W związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ bardzo rzadko raportowano ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając zapalenie skóry złuszczające, zespół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji występuje na początku leczenia, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania produktu leczniczego. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego po wystąpieniu pierwszych objawów: wysypki skórnej, uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub innych objawów nadwrażliwości.

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

Zaburzenia widzenia
W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia takich jak nieostre widzenie należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego
Febrofen 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 Febrofen 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
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu u dzieci. Nie należy stosować u pacjentów poniżej 15 lat.

Ze względu na obecność sacharozy pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie jest zalecane

Inne leki przeciwbólowe/NLPZ (w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 – COX-2) i salicylany w dużych dawkach:
Jednoczesne stosowanie dwóch lub większej liczby NLPZ (włącznie z kwasem acetylosalicylowym) może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ryzyka owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna) oraz inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, klopidogrel):
Zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta. NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych.

Lit:
Podobnie do innych leków z grupy NLPZ, ketoprofen zmniejsza wydalanie litu i może zwiększać jego stężenie w surowicy nawet do wartości toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketoprofenu z solami litu. Jeśli podawanie takie jest konieczne, należy monitorować stężenia litu w surowicy i odpowiednio modyfikować jego dawki podczas terapii NLPZ jak i po jej zakończeniu.

Metotreksat (w dawkach większych niż 15 mg na tydzień):
Podczas jednoczesnego stosowania wysokich dawek metotreksatu z NLPZ (również z ketoprofenem) odnotowano występowanie poważnych interakcji. Jednoczesne stosowanie metotreksatu w dużych dawkach (większych niż 15 mg na tydzień) powoduje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej, które związane jest ze zwiększaniem stężenia metotreksatu w surowicy, prawdopodobnie wskutek wypierania go przez ketoprofen z połączeń z białkami surowicy i zmniejszeniem klirensu nerkowego metotreksatu.
U pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej ketoprofenem, należy odstawić ketoprofen przynajmniej 12 godzin przed podaniem metotreksatu; jeśli po zakończeniu terapii metotreksatem istnieje konieczność podania ketoprofenu, to również należy zachować 12-godzinny odstęp między zakończeniem leczenia metotreksatem, a podaniem ketoprofenu.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

Leki moczopędne:
Ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych. U pacjentów (zwłaszcza odwodnionych) otrzymujących leki moczopędne istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek wtórnej do zmniejszenia przepływu nerkowego w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn. Pacjentów takich

należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i na początku leczenia kontrolować u nich czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) skojarzone stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leków hamujących aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Metotreksat (w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień):
Podczas pierwszych tygodni jednoczesnego stosowania ketoprofenu i metotreksatu w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień należy raz w tygodniu kontrolować pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w razie stwierdzenia jakichkolwiek zmian czynności nerek lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.

Kortykosteroidy:
Zwiększone ryzyko owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Pentoksyfilina:
Podczas jednoczesnego stosowania z ketoprofenem występuje zwiększone ryzyko krwawienia. Należy obserwować pacjenta i monitorować czas krwawienia.

Antybiotyki z grupy chinolonów:
Dane z badań na zwierzętach wskazują, że przyjmowanie NLPZ może zwiększyć ryzyko wystąpienia drgawek związanych z przyjmowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. U pacjentów stosujących jednocześnie NLPZ i antybiotyk z grupy chinolonów zwiększa się ryzyko wystąpienia drgawek.

<u>Skojarzone leczenie do rozważenia</u>

Leki przeciwnadciśnieniowe (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne):
Ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

Leki trombolityczne:
Zwiększone ryzyko krwawienia.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Probenecyd:
Jednoczesne stosowanie z ketoprofenem może znacznie zmniejszyć klirens osoczowy ketoprofenu.

Cyklosporyna, takrolimus:
Zwiększone ryzyko nefrotoksyczności, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne leki wywołujące hiperkaliemię (sole potasu, leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, inne NLPZ, heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus, trimetoprim):
Ryzyko wystąpienia hiperkaliemi. Wystąpienie hiperkaliemi może zależeć od obecności czynników dodatkowych. Ryzyko wystąpienia hiperkaliemi zwiększa się gdy wyżej wymienione leki stosowane są jednocześnie.

Leki przeciwcukrzycowe:
Podawanie ketoprofenu łącznie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może spowodować zwiększenie ich działania hipoglikemizującego.

Glikozydy nasercowe:
NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszyć wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zwiększyć stężenie glikozydów nasercowych we krwi.

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

Domaciczne środki antykoncepcyjne:
Ketoprofen może zmniejszyć skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.

Zydowudyna:
Jednoczesne przyjmowanie NLPZ z zydowudyną zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej. Udowodniono, że u chorych na hemofilię (z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa HIV), którzy jednocześnie są leczeni zydowudyną i ibuprofenem ryzyko powstawania wylewów dostawowych i krwiaków jest zwiększone.

Związki glinu o działaniu neutralizującym:
Związki glinu o działaniu neutralizującym nie zmniejszają wchłaniania ketoprofenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad wrodzonych serca i wytrzewienia wskutek zastosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wad dotyczących układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.
W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ketoprofenu, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli ketoprofen stosowany jest u kobiety starającej się zajść w ciążę lub w pierwszym bądź drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę, przez jak najkrótszy możliwy okres.

W trzecim trymestrze ciąży, podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać

- płód na:
  - działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
  - zaburzenia czynności nerek, mogące przekształcać się w niewydolność nerek z małowodziem;

- matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:
  - możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne ujawniające się nawet po bardzo małych dawkach;
  - zahamowanie skurczów macicy, skutkujące opóźnionym lub wydłużonym porodem.

- W związku z powyższym, ketoprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

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

Płodność
Istnieją pewne dowody, iż leki hamujące cyklooksygenazę (odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez oddziaływanie na owulację. Działanie to jest przemijające po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjentów należy ostrzec o potencjalnej możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy lub drgawek, zmęczenia i zaburzeń widzenia. W razie wystąpienia opisanych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u dorosłych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
- Rzadko: anemia krwotoczna, anemia spowodowana krwawieniem, leukopenia z możliwą agranulocytozą,
- Częstość nieznana: agranulocytoza, trombocytopenia, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia.

Zaburzenia układu immunologicznego
- Rzadko: reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny).

Zaburzenia psychiczne
- Częstość nieznana: zaburzenia nastroju, depresja, splątanie, halucynacje.

Zaburzenia układu nerwowego
- Niezbyt często: bóle i zawroty głowy, senność,
- Rzadko: parestezje,
- Częstość nieznana: zapalenie nerwu wzrokowego, drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych (zwłaszcza u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami, takimi jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub uczucie dezorientacji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka
- Rzadko: zaburzenia widzenia tj. niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ucha i błędnika
- Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia serca
- Częstość nieznana: niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe
Częstość nieznana: rozszerzenie naczyń krwionośnych, nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
- Rzadko: astma oskrzelowa, napady astmatyczne,
- Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne), duszność, niespecyficzne reakcje alergiczne.

Zaburzenia żołądka i jelit
- Często: niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty,
- Niezbyt często: zaparcia, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka,
- Rzadko: zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy,
- Bardzo rzadko: zapalenia trzustki (odnotowano bardzo rzadkie przypadki zapalenia trzustki związane z przyjmowaniem NLPZ),
- Częstość nieznana: zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i jego perforacja (niekiedy ze skutkiem śmiertelnym szczególnie u osób w podeszłym wieku) (patrz punkt 4.4), ból brzucha, zgaga, smołowate stolce, krwawe wymioty.

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Szczególnie u osób w podeszłym wieku mogą wystąpić wrzody żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

Ketoprofen podawany doustnie w dawce 200 mg na dobę zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
- Rzadko: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy związane z zapaleniem wątroby,
- Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
- Niezbyt często: wysypka, świąd,
- Częstość nieznana: zaczerwienienie, nadwrażliwość na światło, wypadanie włosów, pokrzywka, wykwity pęcherzowe skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół Lyella, złuszczające i pęcherzowe choroby skórne (w tym martwica toksyczna rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy), plamica, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
- Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek (zwłaszcza u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów odwodnionych), śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Niezbyt często: uczucie zmęczenia, obrzęki,
- Częstość nieznana: złe samopoczucie.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
- Częstość nieznana: nieżyt nosa.

Badania diagnostyczne
- Rzadko: zwiększenie masy ciała,
- Częstość nieznana: hiperkaliemia (patrz punkt 4.5).

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

W każdym przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, należy natychmiast zaprzestać przyjmowania ketoprofenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania ketoprofenu po zastosowaniu dawek do 2,5 g. W większości z nich objawy były łagodne i ograniczały się do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu. Mogą również wystąpić ból głowy, rzadko biegunka, dezorientacja, ekscytacja, śpiączka, zawroty głowy, szumy uszne, omdlenie oraz sporadycznie drgawki. Należy spodziewać się obserwowanych po przyjmowaniu pochodnych kwasu propionowego działań niepożądanych tj. niedociśnienia, skurczu oskrzeli i krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku znacznego zatrucia możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek i uszkodzenia wątroby.

Postępowanie w przypadku podejrzenia znacznego przedawkowania: należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.
Jeżeli od przedawkowania produktu leczniczego nie upłynęła godzina należy rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego w ilości od 60 g do 100 g u dorosłych, od 1 g/kg mc. do 2 g/kg mc. u dzieci oraz rozpocząć leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe w celu nawodnienia pacjenta, kontroli wydalania moczu i wyrównania ewentualnej kwasicy. Wskazane może być zwiększenie diurezy. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek można w celu usunięcia produktu leczniczego z krążenia zastosować hemodializę. Brak specyficznego antidotum.

Z uwagi na wydłużony czas uwalniania kapsułek ketoprofenu, należy spodziewać się, że ketoprofen będzie wchłaniany nawet do 16 godzin po jego zażyciu.

Należy wziąć pod uwagę potrzebę wyrównania poważnych zaburzeń elektrolitowych.

Należy upewnić się, że pacjent wydala odpowiednią ilość moczu.

Należy ściśle monitorować czynność nerek i wątroby.

Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez co najmniej 4 godziny po zażyciu potencjalnie toksycznej dawki leku.

Częste i przedłużające się napady drgawek należy leczyć za pomocą podawanego dożylnie diazepamu.

Korzyści wynikające z dekontaminacji żołądka nie są pewne.

W zależności od stanu pacjenta mogą zostać podjęte inne kroki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01AE03.

Ketoprofen, pochodna kwasu fenylopropionowego, należy do grupy niesteroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Mechanizm działania
Mechanizm działania polega na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn. Jest również antagonistą bradykininy.
Hamuje syntezę leukotrienów, zmniejsza agregację płytek krwi, wywiera stabilizujący wpływ na błony otaczające lizosomy.
Produkt leczniczy Febrofen 200 mg jest postacią charakteryzującą się kontrolowanym uwalnianiem substancji czynnej, określonym w jednostce czasu; uwalnianie substancji czynnej następuje w zasadowym środowisku jelita cienkiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ketoprofen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi po podaniu doustnym występuje po około 7 godzinach.

Biodostępność ketoprofenu wynosi około 90%. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu leczniczego jednak zmniejsza szybkość wchłaniania i maksymalne stężenie produktu leczniczego we krwi. Leki neutralizujące nie wpływają na wchłanianie produktu leczniczego.

Dystrybucja
Ketoprofen jest w 99% związany z białkami osocza, głównie z albuminami.
Ketoprofen przenika do płynu maziowego oraz przestrzeni stawowych: torebki stawowej, maziówki i tkanek ścięgnistych.
Ketoprofen przenika również do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz przez barierę łożyskową.
Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego ketoprofen nie ulega kumulacji.

Metabolizm
Ketoprofen jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i w niewielkim stopniu przez hydroksylację. Mniej niż 1% ketoprofenu jest wydalane w postaci niezmienionej. Zarówno ketoprofen jak i jego metabolity wydalane są głównie w moczu; wydalana tą drogą ilość metabolitu sprzężonego z kwasem glukuronowym wynosi około 65% do 85% podanej dawki.

Eliminacja
Po 5 dniach po podaniu doustnym dawki produktu leczniczego około 75% do 90% dawki ketoprofenu zostaje wydalone w moczu. Metabolity są nieaktywne farmakologicznie. Wydalanie z kałem wynosi od 1% do 8%.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku - wchłanianie ketoprofenu nie zmienia się; ulega wydłużeniu okres półtrwania leku oraz zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy.

Pacjenci z *niewydolnością nerek* - zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy, a ulega wydłużeniu okres półtrwania leku, proporcjonalnie do ciężkości niewydolności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby - nie ulega zmianie klirens osoczowy i okres półtrwania w fazie eliminacji; około dwukrotnie zwiększa się ilość produktu leczniczego nie związanego z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 4000
Etyloceluloza
Kwas stearynowy
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B) – Eudragit RS
Szelak
Talk
Peletki neutralne (sacharoza, skrobia kukurydziana)
Erytrozyna (E 127)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Chronić przed dostępem światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC.
Wielkość opakowania: 20, 30, 60 lub 90 kapsułek w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA
ul. Wł. Łokietka 10
98-200 Sieradz

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4133

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.10.2020 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z Decyzją Prezesa URPLWMiPB nr DZL-ZLN.4020.2748.2020.2.MW z 27.10.2020 r.