CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Keithon 200 mg+20 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*) i 20 mg omeprazolu (*Omeprazolum*).

Substancje pomocnicze:
Każda kapsułka zawiera propylu parahydroksybenzoesan, metylu parahydroksybenzoesan i 105 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.
(Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu)
Kapsułka twarda z białym, nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem, zawierająca białe lub szarawobiałe sferyczne mikrogranulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i choroby zwyrodnieniowej stawów u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie lub u których istnieje ryzyko rozwinięcia się po podaniu NLPZ choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Keithon u dzieci poniżej 15 lat, gdyż nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min), pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zastoinową niewydolnością serca, dawka początkowa wynosi 100 mg+20 mg. Dawkę można stopniowo zwiększać do maksymalnie 200 mg+20 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Wystąpienie działań niepożądanych można zminimalizować poprzez zastosowanie możliwie najmniejszej dawki skutecznej przez możliwie najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Stosowanie doustne:
Kapsułkę należy stosować raz na dobę, połknąć w całości, w trakcie posiłku popijając dużą szklanką wody.

Dorośli i młodzież powyżej 15 lat:
Dobowa dawka to od 100 mg+20 mg do 200 mg+20 mg w zależności od nasilenia objawów.

Maksymalna dawka dobowa to 200 mg+20 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg+20 mg należy rozważyc bilans korzyści do ryzyka i nie zaleca się stosowania większych dawek (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na ketoprofen lub omeprazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- występująca w wywiadzie astma będąca wynikiem podawania ketoprofenu lub leków o podobnym działaniu, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub kwas acetylosalicylowy,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek,
- ciężka niewydolność serca,
- krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krawienie,
- jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego lub siarczanu atazanawiru (patrz punkt 4.5),
- terapii skojarzonej z klarytromycyną nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.5).
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub jakiekolwiek krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczące ketoprofenu:

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Keithon jednocześnie z lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Wystąpienie działań niepożądanych można zminimalizować poprzez zastosowanie możliwie najmniejszej dawki skutecznej przez możliwie najkrótszy czas.

Pacjenci w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstotliwość występowania działań niepożądanych, będących wynikiem stosowania NLPZ, głównie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji jelit, które mogą być nawet śmiertelne (patrz punkt 4.2).

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

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

Ryzyko krawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jelit jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub)

dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów z zaburzeniami czynności płytek krwi i u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki.

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) szczególnie na początku leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących 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).

Działanie skojarzone z omeprazolem pozwala na zmniejszenie ryzyka działania toksycznego na przewód pokarmowy. Niemniej jednak krwotok lub owrzodzenie, lub perforacja mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Niekoniecznie są poprzedzone objawami zwiastunowymi i mogą wystąpić u pacjentów bez podobnych zaburzeń w wywiadzie. Objawy te powinny być monitorowane.

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących Keithon, produkt leczniczy należy odstawić.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia objawów choroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z astmą oskrzelową związaną z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipowatością nosa obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu kwas acetylosalicylowego i (lub) innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podawanie tego produktu leczniczego może wywołać napad astmy (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca wymagają odpowiedniego monitorowania i wydawania właściwych zaleceń, ponieważ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów i obrzęków w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar mózgu). 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 i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni ketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hyperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, przyjmujących leki moczopędne, u pacjentów po przebytych dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią oraz w szczególności u osób w podeszłym wieku, należy uważnie monitorować ilość wydalanego moczu oraz czynność nerek.

U osób w podeszłym wieku, z uwagi na wydłużenie okresu półtrwania NLPZ, dawki produktu należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego zaleca się monitorowanie liczby komórek krwi oraz czynności wątroby i nerek.

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). U pacjentów pojawienie się ryzyka takich reakcji jest największe w początkowym okresie leczenia: w większości przypadków pojawiły się one w pierwszym miesiącu leczenia. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości, produkt leczniczy Keithon należy odstawić.

Pacjentów, u których występowały wcześniej reakcje nadwrażliwości na światło słoneczne lub fototoksyczność, należy dokładnie monitorować.

Ketoprofen, podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) może maskować objawy współistniejących chorób zakaźnych.

Ketoprofen jest składnikiem produktu Keithon posiadającego postać o przedłużonym uwalnianiu, dlatego też nie jest on odpowiedni w przypadku, gdy oczekuje się szybkiego ustąpienia objawów na początku leczenia.

Dotyczące omeprazolu:

Zmniejszenie kwasowości soku żołądkowego powoduje zwiększenie w żołądku ilości bakterii fizjologicznie bytujących w przewodzie pokarmowym. Leczenie z zastosowaniem leków obniżających kwasowość soku żołądkowego może prowadzić do niewielkiego ryzyka wystąpienia zakażeń przewodu pokarmowego, takimi bakteriami jak *Salmonella* lub *Campylobacter*.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie oznaczać aktywność enzymów wątrobowych podczas leczenia omeprazolem.

Jeżeli podczas leczenia omeprazolem konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej, należy zachować ostrożność podczas stosowania dodatkowych leków, ze względu na możliwość wystąpienia interakcji (patrz punkt 4.5). Jest to szczególnie ważne podczas stosowania produktów z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak warfaryna lub fenytoina. Stężenie tych leków powinno być oznaczane, gdyż może być wymagana redukcja dawkowania. Stężenie cyklosporyny może zwiększać się, dlatego też jej stężenie w osoczu powinno być monitorowane (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano występowanie ciężkiej hipomagnezemii u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, mogą wystąpić, ale mogą zacząć się niepostrzeżenie i być przeoczone. U pacjentów najbardziej dotkniętych, hipomagnezemia uległa poprawie po uzupełnieniu niedoboru magnezu i odstawieniu inhibitora pompy protonowej.
U pacjentów, u których zastosowane będzie długoterminowe leczenie lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej z digoksyną, lub lekami, które mogą spowodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), personel medyczny powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej i okresowo w trakcie leczenia.

Podczas stosowania omeprazolu w postaci wstrzyknięć obserwowano przypadki wystąpienia ślepoty i głuchoty, których nie odnotowano po podaniu doustnym; dlatego też u ciężko chorych pacjentów zaleca się kontrolowanie czynności narządu wzroku i słuchu.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka złamań o 10-40%. Częściowo wzrost ten może być spowodowany innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie

z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego (ang. subacute cutaneous lupus erythematosus - SCLE). Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Keithon. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Keithon na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nie wróciły do zakresu referencyjnego, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Reakcje związane z substancjami pomocniczymi:

Produkt zawiera sacharozę i pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu i może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Związane z ketoprofenem:

Niektóre substancje lub grupy terapeutyczne substancji, takie jak: sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna i takrolimus, trimetoprym mogą powodować wystąpienie hiperkaliemii.

Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności dodatkowych czynników.

Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii zwiększa się, gdy wyżej wymienione leki stosowane są jednocześnie.

Jednoczesne stosowanie ketoprofenu z wymienionymi lekami powinno podlegać ścisłej kontroli. Jeśli stosowanie terapii skojarzonej nie może być wykluczone, zaleca się dokładną obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań labolatoryjnych.

Terapia skojarzona niezalecana:

Inne NLPZ (włączając salicylany w dużych dawkach): zwiększone ryzyko owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (z powodu synergizmu addycyjnego).

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

Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna lub heparyna (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Lit: wzrost stężenia litu we krwi, nawet do wartości toksycznych (poprzez mechanizm hamowania wydalania litu przez nerki).
Jeśli postępowanie takie jest konieczne, należy monitorować stężenie litu we krwi oraz odpowiednio modyfikować jego dawki podczas terapi skojarzonej lub po odstawieniu NLPZ.

Metotreksat (w dawkach powyżej 15 mg/tydzień): zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez leki przeciwzapalne oraz zwiększenia stężenia metotrekastu w osoczu wskutek wypierania z połączeń białkowych przez NLPZ).
Nie należy stosować metotreksatu u pacjentów, którzy otrzymali ketoprofen mniej niż 12 godzin wcześniej oraz przed rozpoczęciem terapii ketoprofenem.

Należy zachować środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny: ostra niewydolność nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszenie filtracji kłębuszkowej wskutek hamowania syntezy prostaglandyn).

Dodatkowo dochodzi do zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego.

Pacjenci powinni zostać nawodnieni, a czynność nerek monitorowana na początku leczenia.

Metotreksat (w dawkach poniżej 15 mg/tydzień): zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez leki przeciwzapalne oraz zwiększenia stężenia metotrekastu w w osoczu wskutek wypierania z połączeń białkowych).

Podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego zaleca się wykonywać badanie morfologii krwi co tydzień.

Dokładna obserwacja kliniczna jest wymagana w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku.

Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Należy częściej obserwać stan kliniczny pacjenta oraz monitorować czas krwawienia.

Zydowudyna: zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na komórki krwi (retikulocyty), z objawami ciężkiej niedokrwistości osiem dni po rozpoczęciu leczenia NLPZ.

Zaleca się pomiar stężenia komórek krwi całkowitej oraz retikulocytów 8 do 15 dni po rozpoczęciu leczenia NLPZ.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: zmniejszenie działania hipotensyjnego (hamowanie rozszerzających naczynia prostaglandyn przez NLPZ).

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

Domaciczne środki antykoncepcyjne: istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności domacicznych środków antykoncepcyjnych.

Trombolityki: zwiększone ryzyko krwawienia.

Dotyczy omeprazolu:

Przeciwwskazania w terapii skojarzonej (patrz punkt 4.3):

Ziele dziurawca: możliwe zmniejszenie stężenia omeprazolu w osoczu.

Atazanawir: zmniejszenie ekspozycji na atazanawir.

Klarytromycyna: zwiększenie stężenia omeprazolu i klarytromycyny w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:

Leki metabolizowane przy udziale cytochromu P 450: omeprazol jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy układ enzymatycznego cytochromu P 450 (głównie izoenzym CYP2C19, hydroksylaza S-mefenytoiny), hamuje enzymy podgrupy CYP2C (CYP2C19 i CYP2C9), przez co może opóźniać eliminację innych substancji metabolizowanych przez te enzymy.

Obserwowano to w przypadku **fenytoiny** i **warfaryny, benzodiazepin** takich jak diazepam, triazolam i flurazepam. Pacjentów przyjmujących fenytoinę lub warfarynę należy okresowo kontrolować; konieczne może być dostosowanie dawek warfaryny i fenytoiny.

Cyklosporyna: ze względu na możliwość zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu, u pacjentów leczonych omeprazolem należy monitorować stężenie cyklosporyny w osoczu.

Klopidogrel: W badaniu klinicznym ze skrzyżowaniem grup, przez 5 dni podawano pacjentom klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg dziennie) w monoterapii lub z omeprazolem (80 mg w tym samym czasie, co klopidogrel). Ekspozycja na czynny metabolit klopidogrelu zmniejszyła się o 46% (dzień 1.) i 42% (dzień 5.), gdy klopidogrel i omeprazol podawano jednocześnie. Podczas równoczesnego podawania klopidogrelu i omeprazolu, średnie zahamowanie agregacji płytek zmniejszyło się o 47% (po 24 godzinach) i o 30% (po 5 dniach). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu w różnym czasie nie zapobiega interakcji, która może być spowodowana przez hamujące działanie omeprazolu na CYP2C19. W badaniach klinicznych i obserwacyjnych uzyskano niespójne dane na temat klinicznego znaczenia tych interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w zakresie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Może być zaburzona eliminacja także **innych substancji**, takich jak heksobarbital, citalopram, imipramina i klomipramina. Omeprazol może hamować metabolizm wątrobowy disulfiramu, obserwowano bowiem występowanie sztywności mięśni, związanej prawdopodobnie z jednoczesnym przyjmowaniem tych leków.

Digoksyna: podczas jednoczesnego stosowania omeprazolu i digoksyny u ochotników obserwowano 10% zwiększenie biodostępności digoksyny, będący wynikiem wzrostu pH soku żołądkowego.

Ketokonazol, itrakonazol: w wyniku zmniejszenia kwasowości soku żołądkowego, wchłanianie ketokonazolu i itrakonazolu może być zmniejszone podczas jednoczesnego stosowania tych leków z omeprazolem.

Witamina B_{12}: omeprazol może zmniejszać wchłanianie doustnie podawanej witaminy B_{12}.Należy wziąć to pod uwagę przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia omeprazolem u pacjentów z małym stężeniem tej witaminy.

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ze względu na to, że wysokie dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, zasadniczo dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest konieczne. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest stosowanie długotrwałego leczenia.

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak enzalutamid, ryfampicyna oraz dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

Nie stwierdzono interakcji omeprazolu z kofeiną, propranololem, teofiliną, metoproprolem, lidokainą, chinidyną, fenacetyną, estradiolem, amoksycyliną, budezonidem, diklofenakiem, metronidazolem, naproksenem, piroksykamem lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy. Alkohol nie wpływa na wchłanianie omeprazolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ketoprofenu i omeprazolu u kobiet w ciąży. Stosowane w ostatnim trymestrze ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą:
- powodować u płodu:
  - zaburzenia dotyczące układu oddechowego i układu krążenia (nadciśnienie płucne będące wynikiem przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla),
  - zaburzenia czynności nerek prowadząc do niewydolności nerek z małowodziem;

- podawane w ostatnim trymestrze ciąży mogą wydłużać czas krwawienia zarówno u matki jak i płodu;
- hamować skurcze macicy oraz opóźniać/przedłużać poród.

W konsekwencji, Keithon może być stosowany w pierwszych dwóch trymestrach ciąży w przypadku zdecydowanej konieczności, z wyjątkiem bardzo ograniczonych zastosowań położniczych, które wymagają specjalnego monitorowania.
Keithon jest przeciwwskazany w III trymestrze ciąży.

Karmienie piersią
Niesteroidowe leki przeciwzapalne i omeprazol przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego należy unikać stosowania ich podczas karmienia piersią.

Płodność
Stosowanie ketoprofenu, podobnie jak innych leków hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn może zaburzać płodność, nie jest więc zalecane u kobiet chcących zajść w ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub poddawanych badaniom w związku z bezpłodnością, należy rozważyć zaprzestanie przyjmowania ketoprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Zawroty głowy i senność są częstymi objawami związanymi ze stosowaniem ketoprofenu i omeprazolu. Zgłaszano także przypadki zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Jeżeli produkt

wywiera u pacjentów takie objawy, które mogłyby być niebezpieczne dla nich lub otoczenia, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu lub wykonywać innych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Związane z ketoprofenem:

Ze strony przewodu pokarmowego: najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić wrzód trawienny, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu zgłaszano nudności, wymioty, biegunki, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smołowate stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie żołądka.

W związku ze stosowaniem NLPZ obserwowano obrzęk, nadciśnienie i niewydolność serca.

Badania kliniczne oraz dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) jest związane z niewielkim ryzykiem zwiększenia występowania zatorów tętniczych (np. zawał serca lub udar mózgu) (patrz punkt 4.4.).

Klasyfikacja układów i narządów	**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)**
Zaburzenia serca			Zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, senność, ospałość		
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Możliwy napad astmy, szczególnie u pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wzdęcia, ból brzucha, dyskomfort, ból w okolicy brzusznej		Wrzód trawienny, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja jelit	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Odbiegające od normy wyniki testów czynności nerek, ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy	Obrzęk (szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pokrzywka, świąd	Nasilenie objawów pokrzywki przewlekłej, łysienie	Reakcje pęcherzowe, w tym Zespół Stevensa- Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie wątroby	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia nastroju		

Związane z omeprazolem:
Niektóre często występujące objawy niepożądane, takie jak senność, bezsenność, zawroty na tle błędnikowym i bóle głowy, objawy dotyczące przewodu pokarmowego ulęgają poprawie podczas długotrwałego leczenia.

Klasyfikacja Układów i narządów	**Często (≥ 1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)**	**Bardzo rzadko (< 1/10 000)**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość niedobarwliwa, mikrocytowa anemia u dzieci	trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bezsenność, zawroty pochodzenia błędnikowego, bóle głowy,		parestezje, uczucie pustki w głowie. splątanie, omamy (szczególnie u ciężko chorych pacjentów w podeszłym wieku)	pobudzenie, depresja (szczególnie u ciężko chorych pacjentów w podeszłym wieku)	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia włączając niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia i ograniczone pole widzenia. Ślepota (patrz punkt 4.4 – kontrolowanie czynności narządu wzroku i słuchu)			
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne, głuchota (patrz punkt 4.4 – kontrolowanie czynności narządu wzroku i słuchu)			

Klasyfikacja Układów i narządów	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, zaparcie, wzdęcia (niekiedy z bólami brzucha), nudności, wymioty	Zaburzenia smaku	brązowo-czarne zabarwienie języka podczas jednoczesnego leczenia klarytromycyną, łagodne torbiele gruczołowe	suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza, zapalenie trzustki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiąższowe zapalenie nerek.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypki skórne, łysienie, rumień wielopostaciowy, wrażliwość na światło, wzmożone pocenie		Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka	podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		złamanie kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	słabość mięśni, bóle mięśni i stawów		
Zaburzenia układu immunologicznego				pokrzywka, podwyższona temperatura, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń na tle alergicznym, gorączka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie wartości enzymów wątrobowych		zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez. Niewydolność wątroby i encefalopatia u pacjentów z ciężką chorobą wątroby w wywiadzie.	
Inne		obrzęki obwodowe		hiponatremia, ginekomastia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					hipomagnezemia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Związane z ketoprofenem:

U dorosłych i młodzieży głównymi zaobserwowanymi objawami przedawkowania były: bóle głowy, zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha. W przypadku poważnego przedawkowania obserwowano niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie oddechu, krwawienia z przewodu pokarmowego.

Związane z omeprazolem:

Rzadko opisywano przypadki przedawkowania omeprazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki do 2400 mg. Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka, ból głowy, apatia, depresja oraz dezorientacja. Wszystkie opisywane objawy były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych.

Leczenie w przypadku przedawkowania ketoprofenu:

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być natychmiast przewieziony do szpitala, gdzie należy rozpocząć leczenie objawowe. Ze względu na przedłużone uwalnianie substancji czynnej, ketoprofen będzie wchłaniany przez 16 godzin po podaniu.

Można zastosować płukanie żołądka lub podanie węgla aktywowanego, w celu zmniejszenia wchłaniania ketoprofenu.

Brak jest specyficznego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01AE53, powiązane z inhibitorem pompy protonowej.

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym z grupy kwasu propionowego, pochodną kwasu arylokarboksylowego.

Posiada następujące właściwości:

- przeciwbólowe,
- przeciwgorączkowe,
- przeciwzapalne,
- przeciwpłytkowe.

Powyższe właściwości wynikają z hamowania szlaku cyklooksygenazy, enzymu redukującego syntezę prostaglandyn.

Omeprazol, pochodna benzoimidazolu, jest inhibitorem pompy protonowej, bezpośrednio i zależnie od dawki hamuje aktywność enzymu H^+, K^+-ATPazy, przez co blokuje końcowy etap wydzielania kwasu żołądkowego przez komórki okładzinowe żołądka. Omeprazol zapewnia skuteczne hamowanie zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego w żołądku, niezależnie od czynnika pobudzającego wydzielanie kwasu. Zwiększa przez to pH i zmniejsza ilość soku żołądkowego. Omeprazol ma małe powinowactwo do innych receptorów błon komórkowych (takich jak np. receptory histaminowe H_2, muskarynowe M_1 lub gastrynergiczne).

Omeprazol jest prolekiem, jako słaba zasada kumuluje się w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych żołądka i po przejściu w proton oraz przekształceniu staje się aktywny. W kwaśnym środowisku żołądka (pH mniejsze niż 4) omeprazol przekształca się w aktywny metabolit – sulfonamid omeprazolu, który łączy się wiązaniami kowalencyjnymi z pompą protonową. Czas trwania zahamowania wydzielania soku żołądkowego jest przez to dłuższy niż czas, w którym wolny omeprazol jest obecny w osoczu. Stopień zahamowania wydzielania soku żołądkowego jest bezpośrednio związany z wielkością pola pod krzywą ilustrującą zależność stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC), lecz nie od chwilowego stężenia leku w osoczu.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi, stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu solnego. Z powodu zmniejszenia kwaśności w żołądku zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.
Dostępne opublikowane dowody wskazują, że należy przerwać leczenie inhibitorami pompy protonowej w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarami stężenia CgA. Umożliwi to powrót stężeniom CgA, które mogły zostać fałszywie zwiększone w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Keithon zawiera ketoprofen oraz omeprazol w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, w ilości odpowiedniej do stosowania raz na dobę.

Właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych produktu Keithon odpowiadają właściwościom farmakokinetycznym ketoprofenu i omeprazolu stosowanych oddzielnie.

Ketoprofen

Wchłanianie

Ketoprofen, po doustnym podaniu, wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego oraz podlega metabolizmowi pierwszego przejścia.
Maksymalne stężenie w osoczu, około 4,5 µg/ml, występuje po około 6 godzinach po podaniu ketoprofenu w dawce 200 mg; po 24 godzinach stężenia produktu są nadal wykrywane. Produkt nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu.

Dystrybucja

Ketoprofen w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu powoduje stałe nasycenie substancją czynną.

W 99% wiązany jest z białkami osocza.

Ketoprofen przenika do płynu maziowego, gdzie jego stężenie, większe niż w surowicy, występuję po 4 godzinach od podania doustnego.

Ketoprofen przenika przez barierę łożyskową.

Metabolizm

Ketoprofen ulega dwóm procesom biotransformacji: jeden mniejszy (hydroksylacja) oraz drugi dominujący (sprzęganie z kwasem glukuronowym).

Mniej niż 1% dawki ketoprofenu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, gdzie ilość metabolitu sprzężonego z kwasem glukuronowym wynosi 65-85% podanej dawki.

Eliminacja

Ketoprofen jest wydalany w postaci metabolitów głównie przez nerki. Wydalanie leku jest szybkie, około 50% podanej dawki jest wydalane w ciągu 6 godzin po podaniu produktu, niezależnie od drogi podania. Postać o przedłużonym uwalnianiu nie wpływa na wydalanie produktu.

Okres półtrwania wynosi około 7 godzin.

Po podaniu doustnym około 75 do 90% dawki zostaje wydalone w moczu po 5 dniach od podania dawki, a 1 do 8% z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Stopień eliminacji ketoprofenu zmniejsza się u pacjentów w podeszłym wieku, a okres półtrwania ulega wydłużeniu.

U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek (patrz punkt 4.2.).

Omeprazol

Wchłanianie i dystrybucja

Omeprazol jest nietrwały w kwaśnym środowisku, dlatego jest podawany w postaci granulek dojelitowych, odpornych na działanie soku żołądkowego. Wchłanianie odbywa się w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1 do 3 godzin od doustnego podania produktu. Całkowita biodostępność dawki 20-40 mg wynosi około 30-40%. Objętość dystrybucji omeprazolu w organizmie jest stosunkowo mała (0,3 l/kg m.c.), co odpowiada wartości uzyskiwanej w płynie pozakomórkowym. Około 95% omeprazolu wiąże się z białkami osocza.

Po podaniu dożylnym 40 mg omeprazolu przez 5 dni, całkowita biodostępność zwiększa się do około 50%. Przyczyną może być zmniejszony klirens wątrobowy na skutek wysycenia układu enzymatycznego CYP2C19.

Jednoczesne stosowanie z pokarmem

Jednoczesne podawanie pokarmu opóźnia wchłanianie omeprazolu z niższym stężeniem szczytowym, ale bez wpływu na biodostępność.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany, głównie w wątrobie przy udziale CYP2C19. Niewielki odsetek pacjentów z zaburzoną czynnością enzymu CYP2C19 ma zmniejszoną eliminację omeprazolu. Metabolity sulfonowe, siarczkowe i hydroksyomeprazol występują w osoczu, ale nie mają znaczącego wpływu na wydzielanie kwasu.
Około 20% dawki wydalane jest z kałem, a pozostałe 80% z moczem w postaci metabolitów.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi około 40 minut, a całkowity klirens osoczowy od 0,3 do 0,6 l/min. Niewielki odsetek pacjentów z zaburzoną czynnością enzymu CYP2C19 ma zmniejszoną eliminację omeprazolu. W tych przypadkach okres półtrwania w fazie eliminacji leku może być nawet 3-krotnie wydłużony, a wielkość pola pod krzywą ilustrująca zależność stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC) może być nawet 10-krotnie większa.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku biodostępność omeprazolu zwiększa się w niewielkim stopniu, natomiast stała eliminacji zmniejsza. Jednakże wartości uzyskiwane indywidualnie są prawie jednakowe, jak u osób młodych. Nie ma więc podstaw twierdzić, że pacjenci w podeszłym wieku leczeni zwykle stosowanymi dawkami są bardziej narażeni na występowanie działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kinetyka omeprazolu była podobna do występującej u osób zdrowych. Jednakże, ze względu na to, że wydalanie nerkowe jest główną drogą wydalania metabolitów omeprazolu, stała eliminacji zmniejsza się wraz ze stopniem uszkodzenia nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klirens omeprazolu zmniejsza się, a okres półtrwania może wydłużyć się do 3 godzin. Biodostępność może być wówczas większa niż 90%. Omeprazol podawany w dawkach 20 mg raz na dobę przez 4 tygodnie był dobrze tolerowany i on sam i jego metabolity nie gromadziły się w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania ketoprofenu i omeprazolu.

Ketoprofen

Ketoprofen nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo*. Długotrwałe badania na szczurach i myszach nie wykazały dowodów kancerogennego działania ketoprofenu.

Ketoprofen podawany różnym gatunkom zwierząt nie wykazywał działania teratogennego.

U samic szczurów, którym podawano 6 mg/kg/dobę stwierdzono zmniejszenie zdolności implantacji oraz płodności.

Omeprazol

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród lub genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Po długotrwałym podawaniu omeprazolu szczurom lub po poddaniu ich częściowemu usunięciu dna żołądka zaobserwowano przerost komórek ECL żołądka oraz występowanie rakowiaków. Zmiany te są spowodowane wtórnym do hamowania wydzielania soku żołądkowego, długotrwałym zwiększeniem stężenia gastryny w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka:
- Sacharoza
- Skrobia kukurydziana

Hypromeloza
Dimetykon emulsja (zawierająca dimetikon, propylu parahydroksybenzoesan (E216), metylu parahydroksybenzoesan (E218), kwas sorbinowy, sodu benzoesan, polisorbat 20, oktylofenoksypolietoksyetanol, glikol propylenowy)
Polisorbat 80
Mannitol
Monoglicerydy diacetylowane
Talk
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%
Poliakrylanu dyspersja 30%
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ A)
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Trietylu cytrynian
Makrogologlicerydów stearyniany
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Wieczko i korpus kapsułki żelatynowej
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętkami z PP o odpowiedniej konstrukcji, zawierające silikonowy środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 10, 28 lub 30 kapsułek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16220

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudzień 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11 październik 2016 r.