

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт BI-PROFENID

2. Количествен и качествен състав

- 1 двупластова таблетка съдържа 150 mg ketoprofen
Бял пласт – съдържа 75 mg ketoprofen
Жълт пласт – съдържа 75 mg ketoprofen

3. Лекарствена форма

Двупластови делими таблетки с изменено освобождаване

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Лекарственият продукт се прилага при лица над 15 годишна възраст, като:

- продължително симптоматично лечение при:
 - хроничен възпалителен ревматизъм, особено ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит (или свързаните с него синдроми като синдром на Fiessinger – Leroy – Reiter и псориаичен артрит),
 - някои форми на болезнен инвалидизиращ остеоартрит.
- краткотрайно симптоматично лечение на остри епизоди на :
 - извънставен ревматизъм, като хумеро-скапуларен периартрит, тендинит и бурсит
 - микрокристален артрит,
 - остеоартрит,
 - болки в долната част на гърба,
 - радикулит
 - остри бенигнени посттравматични нарушения на мускулно– скелетната система.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели (без да се сдъвкват) с голяма чаша вода.

Дозировка:

В областта на ревматологията

- продължително симптоматично лечение: 150 mg дневно, т.е. една таблетка под формата на еднократна доза или два приема на по половин таблетка.
- краткотрайно симптоматично лечение на остри епизоди: 300 mg дневно, т.е. две таблетки от 150 mg на два приема.

В НИКАКЪВ СЛУЧАЙ НЕ ПРЕВИШАВАЙТЕ дозата от две таблетки по 150 mg за 24 часа (300 mg дневно).

Честота на приложение:

Таблетките трябва да се приемат по време на хранене или с дека закуска. Дневната доза трябва да се взема на 1 или 2 приема.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	1034..... 19.11.2007
Съставено:.....	7/30.10.07



Рискови популации:

Пациенти с нарушена бъбречна функция и пациенти в напреднала възраст:
Препоръчва се да се намали началната доза и такива пациенти да се поддържат на минимална ефективна доза. Индивидуалното коригиране на дозата може да се има предвид само след установяване на индивидуалната поносимост на пациента.

Пациенти с намален обем на циркулиращата кръв: вж. раздела "Предупреждения и предпазни мерки при употреба".

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

Тези пациенти трябва внимателно да се наблюдават и да запазят минималната ефективна дневна доза (виж точки 4.4 и

Деца

Безопасността и ефективността на кетопрофен таблетки, капсули и супозитории не е била установена при деца

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо ketoprofen или някоя от помощните вещества на лекарствения продукт.

Кетопрофен е противопоказан при пациенти с изявени в миналото реакции на свръхчувствителност като астматични пристъпи или други алергични реакции, към кетопрофен, ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства. Тежки, рядко с фатален изход анафилактични реакции са били докладвани при такива пациенти (вж точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Кетопрофен е противопоказан също и при следните случаи:

- тежка сърдечна недостатъчност
 - Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВС.
 - активна или анамнеза за язва на стомаха/хеморагия
 - кървене от стомашно-чревния тракт, мозъчно-съдов кръвоизлив или каквото и да е друго активно кървене,
 - тежка чернодробна недостатъчност,
 - тежка бъбречна недостатъчност,
 - трети триместър от бременността
- свръхчувствителност или непоносимост към глутен, поради наличието на пшенично нишесте (глутен).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба Специални предупреждения-



Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (виж т.4.2 и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с комбинирано лечение, поради увеличен риск от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни серотонинови инхибитори или антитромбоцитни продукти като ацетилсалициловата киселина (вж точка 4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие).

Пациентите с астма съчетана с хроничен ринит, хроничен синусит и/или назална полипоза са с повишен риск от алергия спрямо аспирин и/или НСПВС в сравнение с останалата част от популацията. Приемането на тези лекарствени продукти може да предизвика астматични пристъпи или бронхоспазъм, особено при лица алергични спрямо аспирин или НСПВС.

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация: стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да са фатални, са били докладвани при всички нестероидни противовъзпалителни средства по всяко време на лечението, с или без предшестващи симптоми или с предишна анамнеза за сериозни гастро-интестинални събития.

Пациенти в напреднала възраст: При пациентите в напреднала възраст честотата на нежеланите лекарствени реакции към НСПВС е увеличена, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да са с фатален изход.

Тежки кожни реакции, някои от тях фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Steven-Johnson, и токсична епидермална некролиза са били докладвани много рядко в комбинация с НСПВС. Пациентите са изложени на най-голям риск в начало на лечението, както и повечето случаи на поява на такива реакции са през първия месец на лечението.

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с активна или анамнеза за пептична язва.

НСПВС трябва да прилагат внимателно на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), тъй като техните състояния могат да се влошат.

В началото на лечението, бъбречната функция трябва внимателно да се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза и нефроза при пациенти получаващи диуретична терапия, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, особено ако пациентът е в напреднала възраст. При тези пациенти употребата на ketoprofen може да предизвика намаляване на бъбречния кръвоток причинено от подтискането на простагландините и води до бъбречна недостатъчност.

Сърдечно-съдови и мозъчно съдови ефекти

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна



недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с неселективни НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при кетопрофен.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с кетопрофен само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (например хипертония, хиперлипидимия, захарен диабет, тютюнопушене).

Подобно на другите НСПВС, при наличието на инфекциозно заболяване, трябва да се отбележи, че противовъзпалителните и антипиретичните свойства на кетопрофен могат да замаскират обичайните признаци за развитието на инфекция, например треска.

– При пациенти с изразено нарушение на чернодробните функции или с анамнеза за чернодробно заболяване, се препоръчва периодично проследяване нивата на аминотрансаминазите, особено по време на продължително лечение. Редки случаи на жълтеница и хепатит са били описани с кетопрофен.

Ако зрителни нарушения като замъглено виждане се появи, лечението трябва да се прекъсне.

Пациентите с данни за реакции на фоточувствителност или фототоксичност трябва да се следят внимателно.

Употребата на НСПВС може да наруши фертилността при жени и затова не се препоръчва при жени, желаещи да забременеят. При жени, които не могат да забременеят или провеждат изследвания за стерилност, трябва да преустановят приемането на НСПВС.

Тъй като лекарствения продукт съдържа лактоза, то е противопоказано при пациенти с вродена галактоземия, синдром на глюкозна или галактозна малабсорбция или лактазен дефицит.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Риск свързан с хиперкалиемия:

Някои лекарства или терапевтични класове могат да предизвикат появата на хиперкалиемията: солите на калия, калий задържащи диуретици, инхибитори на конвертиращия ензим, инхибитори на ангиотензин II рецепторите, НСПВС, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), cyclosporin, tacrolimus и trimethoprim. Появата на хиперкалиемия може да зависи от наличието на взаимосвързани фактори. Този риск се засилва в случай на комбинирано лечение с гореспоменатите лекарствени продукти.



Риск свързан с инхибиране на тромбоцитите:

Поради своите свойства си да инхибират тромбоцитите, някои продукти участват в лекарствени взаимодействия : аспирин и НСПВС, ticlopidine и clopidogrel, tirofiban, eptifibatide и abciximab, iloprost.

Употребата на някои тромбоцитни инхибитори повишава риска от кървене, както и тяхното комбиниране с хепарин или подобни продукти (хирудини), перорални антикоагуланти и тромболитици, което налага редовно клинично проследяване и лабораторни изследвания.

Едновременното прилагане на ketoprofen със следните продукти налага внимателно проследяване на клиничното състояние на пациента и лабораторните му показатели:

КОМБИНАЦИИ, КОИТО НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ

Други НСПВС (включително циклооксигеназа-2-селективни инхибитори) и високи дози салицилати: повишен риск от язва на стомаха и кървене

Антикоагуланти (хепарин и варфарин) и тромболитни антиагреганти (като тиклопидин, клопидогрел): Ако едновременното им приложение не може да се избегне, пациентът трябва стриктно да се наблюдава.

Литий:

Риск от повишаване нивото на литий в кръвта понякога може да достигне токсични нива поради понижена на бъбречна екскреция. При необходимост, нивото на лития в кръвта трябва строго да се следи и дозата на лития да се коригира по време и след спиране на терапията с НСПВС.

Methotrexate (в дози над 15 mg седмично):

Увеличен риск от хематологичната токсичност на methotrexate, особено ако се прилага във високи дози (> 15 mg/седмично), вероятно се дължи на изместване от свързания с плазмените протеини метотрексат и намелен бъбречен клирънс.

КОМБИНАЦИИ ИЗИСКВАЩИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

Кортикостероиди: увеличен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж точка 4.4)

Диуретици:

Пациенти и особено дехидратирани пациенти, вземащи диуретици са с най-голям риск от развитието на бъбречна недостатъчност и вторично намаляване на гломерулната филтрация поради намаляване синтезата на бъбречните простагландини. Такива пациенти трябва да се хидратират преди започване на комбинираното лечение и изследване на бъбречната функция преди лечението (вж т 4.4).

АСЕ инхибитори и инхибитори на ангиотензин II рецепторите: При пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или при пациенти с напреднала възраст, едновременната употребана АСЕ инхибитори и инхибитори на ангиотензин II рецепторите и агенти, които подтискат циклооксигеназата може да предизвика нарушение на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност.



Ниски дози methotrexate (под 15 mg седмично): през първите седмици на комбинираното лечение, веднъж седмично се прави пълна кръвна картина. Ако има някакво отклонение от бъбречната функция или пациентът е в напреднала възраст, наблюдението се извършва по-често.

Pentoxifylline: повишен риск от кървене. Изисква се по-често клинично наблюдение на пациента и проследяване времето на кървене.

Да се вземе по внимание комбинирането с:

Антихипертензивни продукти (бетаблокери, инхибитори на конвертиращия ензим, диуретици): риск от намален антихипертензивен ефект (подтискане на съдоразширяващите простагландини от НСПВС).

Тромболитици

Увеличен риск от кървене

Probenecid : едновременното приложение с пробеницид води до значително понижение на плазмения клирънс на кетопрофен.

Селективни серотонинови инхибитори (SSRIs): увеличен риск от стомашно-чревна кървене.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Малформации: I-ви триместър

Изследванията върху животни не дадоха доказателства за тератогенни ефекти. При отсъствие на тератогенни ефекти при животни, при хората не се очакват малформативни ефекти. До настоящия момент, веществата отговорни за малформации при човека са били тератогенни при животни по време на правилно проведени изследвания при два вида.

При хора няма съобщения за конкретни малформации свързани с приемането по време на първия триместър от бременността. Необходими са обаче допълнителни епидемиологични проучвания за потвърждаване липсата на риск.

Фетална и неонатална токсичност: II-ри и III-ти триместър

Тази токсичност се отнася до всички лекарства от класа на инхибиторите на простагландиновия синтез.

Прилагането по време на II-ри и III-ти триместър излага на риск от:

– нарушения на бъбречната функция:

* *in utero*, което може да бъде наблюдавано от 12-ата седмица на аменореята (засяга феталната диуреза) олигоамнион (принципно обратимо след прекратяване на лечението), или дори недостиг на амниотична течност, особено след продължителна експозиция.

* при раждане, може да е налице бъбречна недостатъчност (обратима или не), особено след късна и продължителна експозиция (с риск от тежка и с късно начало хиперкалиемия).

– риск от сърдечно-белодробни нарушения:

Частично или пълно затваряне на ductus arteriosus *in utero*. Това може да настъпи от 5-ия месец и може да доведе до фетална или неонатална дясна сърдечна недостатъчност, или дори смърт на плода *in utero*. Колкото по-близо до



раждането се приема лекарството, толкова по-висок е рискът (по-малка обратимост). Този риск е налице дори след прием от време на време.

– риск от удължаване времето на кървене при майката и детето.

Като следствие от това:

– До 12-ата седмица от аменореята: Vi-profenid 150 mg трябва да се приема само по необходимост.

– Между 12-ата и 24-ата седмица от аменореята (между началото на феталната диуреза и 5-ти завършен месец): краткосрочно лечение трябва да се назначава само при необходимост. Дългосрочното лечение определено не се препоръчва.

– След 24-ата седмица на аменореята (5-ти завършен месец): всеки спорадичен прием е противопоказан (вж. раздел 4.3 "Противопоказания"). Всеки случаен прием след 24-ата седмица на аменореята (5-ти завършен месец) налага фетално и/или неонатално бъбречно и сърдечно проследяване, в зависимост от времето на експозиция. Времето за проследяване зависи от елиминационния полуживот.

Кърмене

НСПВС се секретират в майчината кърма, поради което като предпазна мярка те не бива да се дават на кърмачки.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени относно вероятността от замаяване, сънливост, гърчове или зрителни смущения и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини ако се появи някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни реакции:

- стомашна болка, затруднено храносмилане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, констипация, флатуленция.

- **Гастрит, стоматит, обострен колит, и болест на Крон.**

- Язва на стомаха, кръвоизлив на стомаха и перфорация.

Реакции на свръхчувствителност:

- Дерматологични реакции: обрив, силен сърбеж, уртикария, ангиоедем

Кожни реакции:

Фоточувствителност, алопеция, булозни дерматози (Стивънс-Джонсън и токсични епидермални некролизи)

Респираторни:

може да възникнат астматични пристъпи или бронхоспазъм, особено при лица алергични спрямо аспирин и други НСПВС.

Невро-психични разстройства: възможно е да възникнат главоболие, световъртеж, сомнолентност, и рядко гърчове и нарушения на настроението.

Очни смущения: замъглено зрение.

Слухови смущения: звън в ушите.



Бъбречни смущения: остра бъбречна недостатъчност, подпомогната от предшестващо бъбречно нарушение и/или понижен обем на циркулираща кръв, в редки случаи интерстициален нефрит, нефротичен синдром.

Хематологични смущения: тромбоцитопения, анемия дължаща се на кървене, агранулоцитоза, левкопения, костно-мозъчна аплазия

Чернодробни смущения: повишени нива на трансaminaзите, в редки случаи хепатит.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт).

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

4.9 Предозиране

При възрастни главните признаци на предозиране са главоболие, световъртеж, сомнолентност, гадене, повръщане, диария и коремни болки.

По време на тежка интоксикация са наблюдавани хипотензия, затруднено дишане и стомашно-чревно кървене.

Пациентът трябва незабавно да бъде преведен в специализирано болнично звено, където може да се започне симптоматично лечение.

За ограничаване абсорбцията на ketoprofen може да се извърши стомашен лаваж или да се приложи активен въглен.

Не съществува специфичен антидот.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧНИ СРЕДСТВА, НЕСТЕРОИДИ

(M: Мускули и скелет)

АТС код: M01AE03

Ketoprofen е нестероидно противовъзпалително производно на арилкарбоксилната киселина принадлежащо към пропионовата група. Той притежава следните свойства:

- централна и периферна аналгетична активност,
- антипиретична активност,
- противовъзпалителна активност,
- краткотрайно инхибиране на тромбоцитната функция.

Всички тези свойства са свързани с инхибирането на простагландиновия синтез.

При някои експериментални модели, ketoprofen както и други НСПВС демонстрира централно действащи аналгетични свойства.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ketoprofen се абсорбира от горния слой на таблетката, толкова бързо, колкото и от капсулите PROFENID. Пикови серумни нива се получават в рамките на $1,21 \pm 0,88$ часа; пиковите плазмени концентрации са $7,72 \pm 1,6$ mcg/ml.



Освобождаването от долния слой се наслажда с освобождаването от горния слой. Плазмените концентрации демонстрират плато от 45-ата до 90-ата минута, след което са по-високи от тези отчетени при капсулите на 3-тия час. Когато ketoprofen се приема с храна, скоростта на абсорбция се забавя, което води до отложени и снижени пикови плазмени нива (C_{max}). Общата му бионаличност обаче, не се променя.

Разпределение

Средният плазмен полуживот е 3,6 часа.

Ketoprofen е свързан в 99% с плазмените протеини.

Той дифундира в синовиалната течност и е налице в нива по-високи от серумните концентрации след 4-тия час след перорален прием.

Той преминава плацентарната бариера и кръвно-мозъчната бариера.

Обемът на разпределение е приблизително 7 литра.

Метаболизъм

Ketoprofen се биотрансформира чрез два процеса: единият е съвсем незначителен (хидроксилиране); другият е силно преобладаващ (глюкуроноконюгация).

По-малко от 1% от приложената доза ketoprofen се открива в непроменено състояние в урината, докато конюгатът на глюкуроновата киселина представлява приблизително 65% до 75%.

Екскреция

Екскрецията, главно бъбречна, е бърза тъй като 50% от приложената доза се елиминира в рамките на 6 часа след приемане, независимо от пътя на приложение. В рамките на 5 дни след перорален прием, 75% до 90% от дозата се екскретира от бъбреците и 1% до 8% чрез изпражненията.

Особени популации

Лица в напреднала възраст: При лица в напреднала възраст, абсорбцията на ketoprofen не се променя, но се удължава елиминационният полуживот.

Лица с бъбречни нарушения: При тези пациенти е налице съответстващо на тежестта на бъбречната недостатъчност снижаване на общия клирънс.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма нови данни.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Бял пласт : Lactose- 257 mg; wheat starch – 38 mg; silica colloidal hydrated – 3.8mg; gelatin- 0.38mg; magnesium stearate – 5.7 mg;

Жълт пласт: Hydroxyethylcellulose- 75mg; calcium hydrogen phosphate dihydrate- 259 mg; riboflavin sodium phosphate – 0.38 mg; magnesium stearate- 7.6 mg.

6.2 Физикохимични несъвместимости

Няма данни

6.3 Срок на годност

5 пет години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С

Да се съхранява на места, защитени от светлина и влага



6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка – PVC /Al фолио

Вторична опаковка – картонена кутия x 20 таблетки

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки при употреба. (виж т.4.2)

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Sanofi- Aventis France

1-13, boulevard Romain Rolland

75014, Paris

8. Регистрационен № в регистъра

9900097 / 22 03 1999

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

1414 / 18 03 1999

10. Дата на (частична) актуализация на текста

март 2007

