

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bi-Profenid, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera: 150 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, skrobia pszeniczna (zawiera gluten).

Każda tabletki zawiera 3,8 µg skrobi pszenicznej (zawierającej gluten), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Tabletki składają się z dwóch warstw (warstwy białej o szybkim uwalnianiu oraz warstwy żółtej o powolnym uwalnianiu substancji czynnej); każda z warstw tabletki zawiera po 75 mg ketoprofenu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie:

- chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów innego pochodzenia,
- stanów zapalnych pozastawowych, jak zapalenie pochewek ścięgnistych lub zespół bolesnego barku,
- choroby zwyrodnieniowej stawów, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie ograniczającej sprawność chorego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. Należy dokładnie rozważyć bilans korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg. Stosowanie większych dawek nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat:

- 150 mg na dobę, tj. 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu jednorazowo.

Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, popijając szklanką wody. Tabletkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.

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.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów:

- pacjenci z niewydolnością nerek i osoby w podeszłym wieku: zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz stosowanie najmniejszych dawek skutecznych (patrz punkt 5.2);
- pacjenci odwodnieni (patrz punkty 4.4 i 4.5);
- pacjenci z niewydolnością wątroby: pacjentów takich należy monitorować oraz stosować możliwie najmniejsze dawki skuteczne (patrz punkty 4.4. i 5.2);
- dzieci: nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Ketoprofen jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- rozpoznana nadwrażliwość na ketoprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, astma aspirynowa lub inne reakcje nadwrażliwości występujące po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ). U tych pacjentów, u których występowały w wywiadzie reakcje nadwrażliwości takie jak: skurcz oskrzeli, ataki astmy, nieżyt nosa, pokrzywka lub inne reakcje typu alergicznego obserwowano ciężkie, rzadko prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8),
- czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, lub w wywiadzie krwawienia z żołądka i jelit, owrzodzenie lub perforacje,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- ciężka niewydolność serca,
- skaza krwotoczna,
- rozpoznana nadwrażliwość lub nietolerancja glutenu (tabletki zawierają w składzie skrobię pszeniczną),
- III trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z astmą oskrzelową oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa występuje zwiększone ryzyko alergii na kwas acetylosalicylowy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podanie ketoprofenu u tych pacjentów może wywołać napad astmy, skurcz oskrzeli, szczególnie u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub NLPZ (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak: doustne kortykosteroidy, antykoagulanty takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki przeciwplatekcyjne (takie jak aspiryna) i nikorandyl (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania ketoprofenu i innych NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy typu – 2 (COX-2).

Niektóre dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie ketoprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach, może być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnej toksyczności żołądkowo-jelitowej, w porównaniu do pozostałych NLPZ (patrz również punkt 4.3).

Ryzyko krwawienia do przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji wzrasta z dawką ketoprofenu lub innego leku z grupy NLPZ, stosowaną u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie powikłaną krwawieniem i perforacją przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.3), a także u osób w podeszłym wieku. W opisanych grupach pacjentów leczenie należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. W tej populacji, a także u pacjentów wymagających leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, lub innymi lekami mogącymi zwiększać ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, należy również rozważyć stosowanie leków osłaniających błonę śluzową (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z ciężkimi schorzeniami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinny poinformować o wszystkich nietypowych objawach ze strony jamy

brzuszej (zwłaszcza krwawienie do przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Stosowanie ketoprofenu lub innego leku z grupy NLPZ, może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego lub perforacji (u niektórych pacjentów ze skutkiem śmiertelnym), które mogą wystąpić podczas przyjmowania ketoprofenu w dowolnym momencie leczenia, nawet bez objawów zwiastunowych. Należy zachować ostrożność, stosując ketoprofen u pacjentów, u których w wywiadzie występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem któregośkolwiek z leków z grupy NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej podatni, pacjentów o małej masie ciała, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności płytek krwi lub przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub leki antyagregacyjne (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią objawy krwawienia lub owrzodzenia żołądka, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

Ketoprofen lub inne leki z grupy NLPZ, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie i poddać tych pacjentów szczególnej obserwacji w przypadku takich chorób jak: zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i choroba Crohna, ze względu na możliwość nasilenia choroby (patrz punkt 4.8).

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcje skórnych, czasami śmiertelnych, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas stosowania NLPZ (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych zaburzeń występuje na początku leczenia. W większości przypadków te reakcje skórne występują podczas pierwszego miesiąca leczenia.

Należy zaprzestać stosowania produktu Bi-Profenid w przypadku pojawienia się wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych, lub innych objawów nadwrażliwości.

Może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek i (lub) leczonych jednocześnie lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w tych przypadkach.

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

U pacjentów z niewydolnością serca, 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, może zmniejszać przepływ nerkowy poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, prowadząc do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. 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.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z chorobą wątroby w wywiadzie konieczna jest dokładna obserwacja (należy okresowo oznaczać aktywność aminotransferaz, szczególnie podczas długotrwałej terapii) i indywidualne dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Podczas długotrwałego stosowania ketoprofenu należy wykonywać badania wskaźników morfologii krwi oraz kontrolować wskaźniki czynności wątroby oraz nerek. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby podczas leczenia ketoprofenem.

W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu u dzieci. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego poniżej 15 lat.

U pacjentek przyjmujących przewlekle ketoprofen opisano przypadki wtórnej niepłodności bez jajczkowania (wskutek braku pęknięcia pęcherzyka Graafa).

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

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Bi-Profenid może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli lek Bi-Profenid 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.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych innych niż kwas acetylosalicylowy (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, a także przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palących tytoń).

U pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne inne niż kwas acetylosalicylowy w leczeniu bólu okołoperacyjnego po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych odnotowano wzrost ryzyka tętniczych incydentów zakrzepowych.

Zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków było zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

W związku z występowaniem w tabletkach laktozy, produkt leczniczy Bi-Profenid nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem laktazy (typu Lapp).

Skrobia pszeniczna (zawiera gluten)

Ten lek zawiera bardzo małe ilości glutenu (pochodzącego ze skrobi pszenicznej) i określa się go jako „bezglutenowy”. W związku z tym jest bardzo mało prawdopodobne, aby spowodowało to jakiegokolwiek problemy u pacjentów z chorobą trzewną (celiaklą).

Jedna tabletkę zawiera nie więcej niż 3,8 mikrogramów glutenu.

Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketoprofenu z następującymi lekami:

- innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy 2 – COX-2) i salicylanami w dużych dawkach
Jednoczesne stosowanie prowadzi do zwiększenia działań niepożądanych (zwłaszcza ryzyka powstania owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego).

- lekami przeciwzakrzepowymi:
 - heparyną
 - antagonistami witaminy K (np.: warfaryna)
 - lekami przeciwagregacyjnymi (np.: tiklopidyna, kłopidogrel)
 - inhibitorami trombiny (np.: dabigatran)
 - bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa (np.: apiksaban, rywaroksaban, edoksaban)

Ketoprofen hamuje agregację płytek krwi oraz podrażnia błonę śluzową żołądka, prowadząc do zwiększonego ryzyka krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się stosowania wymienionych leków jednocześnie z ketoprofenem. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest niezbędne, należy uważnie obserwować objawy kliniczne u pacjenta oraz wykonywać okresowe kontrole wskaźników badań laboratoryjnych.

Nie należy stosować terapii z NLPZ dłużej niż kilka dni.

- litem

Podobnie do innych NLPZ, ketoprofen hamuje wydalanie litu i może zwiększać jego stężenie w surowicy nawet do wartości toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketoprofenu z solami litu. Jeśli postępowanie takie jest konieczne, należy ściśle monitorować stężenia litu w surowicy i odpowiednio modyfikować jego dawki w trakcie leczenia NLPZ oraz po zakończeniu leczenia NLPZ.

- metotreksatem (w dawkach większych niż 15 mg/tydzień)

Jednoczesne stosowanie metotreksatu w dużych dawkach (większych niż 15 mg/tydzień) powoduje zwiększone prawdopodobieństwo toksyczności hematologicznej, które związane jest ze zwiększaniem stężenia metotreksatu w surowicy, wskutek wypierania go przez ketoprofen z połączeń z białkami osocza i zmniejszeniem jego klirensu nerkowego oraz przedłużaniem okresu półtrwania metotreksatu.

Należy zachować środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:

- lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi

Produkty lecznicze i kategorie terapeutyczne, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi (tj sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki blokujące receptory angiotensyny II, inne NLPZ, heparyny (o małej masie cząsteczkowej lub niefrakcjonowana), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym):

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone, gdy leki wymienione powyżej są podawane jednocześnie z ketoprofenem (patrz punkt 4.4).

- lekami moczopędnymi

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, a szczególnie u pacjentów odwodnionych, jednoczesne stosowanie ketoprofenu może prowadzić do zmniejszenia przepływu nerkowego (wskutek hamowania syntezy prostaglandyn) i do wystąpienia niewydolności nerek. Tacy pacjenci powinni przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego zostać nawodnieni; po rozpoczęciu leczenia należy także pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek (patrz punkt 4.4).

- inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz lekami blokującymi receptory angiotensyny II
U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku) jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub leków

blokujących receptory angiotensyny II wraz z inhibitorami cyklooksygenazy może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym prowadzące do możliwej ostrej niewydolności nerek.

- metotreksatem (w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień)
Podczas pierwszych tygodni jednoczesnego stosowania ketoprofenu i metotreksatu w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień należy wykonywać pełne badanie wskaźników morfologii krwi co tydzień. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów w podeszłym wieku pełne badanie wskaźników morfologii krwi należy wykonywać częściej.
- kortykosteroidami
Zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienia (patrz punkt 4.4).
- pentoksyfiliną
Podczas jednoczesnego stosowania z ketoprofenem występuje zwiększone ryzyko krwawienia. Należy częściej obserwować pacjenta i monitorować czas krwawienia.
- tenofowirem
Podczas jednoczesnego stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru z ketoprofenem występuje zwiększone ryzyko niewydolności nerek.
- nikorandylem
U pacjentów przyjmujących jednocześnie nikorandyl oraz leki z grupy NLPZ, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenie, perforacja i krwawienie z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- glikozydami nasercowymi
Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilać niewydolność serca i powodować zwiększenie stężenia glikozydów nasercowych we krwi. Zalecana jest ostrożność, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na fakt, że leki z grupy NLPZ mogą zaburzać czynność nerek oraz zmniejszać klirens nerkowy glikozydów nasercowych.
- cyklosporyną
Zwiększone prawdopodobieństwo działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.
- takrolimusem
Zwiększone prawdopodobieństwo działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.
- antybiotykami z grupy chinolonów
U pacjentów stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne i antybiotyk z grupy chinolonów jest zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie ketoprofenu jednocześnie z:

- lekami przeciwnadciśnieniowymi (lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, lekami moczopędnymi) - ryzyko zmniejszenia skuteczności tych leków (wskutek hamowania syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia przez leki z grupy NLPZ);
- lekami trombolitycznymi – zwiększone ryzyko krwawienia;
- probenecydem – jednoczesne stosowanie z ketoprofenem może znacznie zmniejszyć klirens osoczowy ketoprofenu;
- inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) - zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Ketoprofen może zmniejszyć skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia i rozwoju wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit. Bezwzględne ryzyko wad dotyczących układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę przed- i poimplantacyjną zarodków oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto stwierdzono, że podawanie zwierzętom inhibitora syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zwiększa częstość rozwoju różnych wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ketoprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po odstawieniu leku. Ponadto odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po przerwaniu leczenia. W związku z tym ketoprofenu nie należy stosować w I i II trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen stosowany jest u kobiet starających się zająć w ciążę lub u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, lek należy podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy czas. W przypadku stosowaniu ketoprofenu przez kilka dni w okresie od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy przerwać stosowanie ketoprofenu w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- stosowane w III trymestrze ciąży mogą narazić płód na:
 - toksyczne działanie na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
 - zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);
- przyjmowane pod koniec ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:
 - wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek ketoprofenu;
 - zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnienia lub przedłużenia porodu.

Z tego względu stosowanie ketoprofenu w III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących wydzielania ketoprofenu do mleka matki.

Nie zaleca się stosowania ketoprofenu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Patrz punkt 4.4

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia zawrotów głowy, senności oraz drgawek. Należy zalecić pacjentowi, że jeśli wystąpi którekolwiek z tych zaburzeń, aby nie prowadził pojazdów ani obsługiwał maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów i narządów i przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często

($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

rzadko: niedokrwistość spowodowana krwotokiem lub krwawieniem.
częstość nieznana: agranulocytoza, trombocytopenia, zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny).

Zaburzenia psychiczne:

częstość nieznana: depresja, omamy, stan splątania, zaburzenia nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego:

niezbyt często: bóle i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność.
rzadko: parestezje.
częstość nieznana: zapalenie opon mózgowych jałowe, drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

Zaburzenia oka:

rzadko: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ucha i błędnika:

rzadko: szумы uszne.

Zaburzenia serca:

częstość nieznana: niewydolność serca, migotanie przedsionków.

Zaburzenia naczyń:

częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, zapalenie naczyń (włączając leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

rzadko: duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy.
częstość nieznana: skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:

często: niestrawność, nudności, bóle brzucha, wymioty.
niezbyt często: zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka.
rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka.
częstość nieznana: zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroba Crohna, krwawienia z przewodu pokarmowego, perforacja, zapalenie trzustki.

Mogą wystąpić zaburzenia smaku.

Ketoprofen podawany doustnie w dawce 200 mg na dobę zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego; prawdopodobieństwo zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

rzadko: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy spowodowane zapaleniem wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypka, zaczerwienienie, świąd.

częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych, wykwity pęcherzowe w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności tego narządu i (lub) u pacjentów odwodnionych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

niezbyt często: obrzęk, zmęczenie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

częstość nieznana: niedobór sodu we krwi, nadmiar potasu we krwi (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)

Badania diagnostyczne:

rzadko: zwiększenie masy ciała.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Raportowano przedawkowanie po zastosowaniu dawki 2,5 g ketoprofenu. Zaobserwowane objawy po przedawkowaniu ketoprofenu były łagodne i ograniczały się do: letargu, senności, nudności, wymiotów, i bólu brzucha. W przypadku przedawkowania dużymi dawkami ketoprofenu mogą wystąpić: niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie oddechu, krwawienie z przewodu pokarmowego. Brak specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania ketoprofenu. W przypadku podejrzenia znacznego przedawkowania zaleca się wykonanie płukania żołądka oraz postępowanie objawowe i leczenie podtrzymujące czynności życiowe. Aby skompensować odwodnienie należy monitorować wydalanie z moczem i wyrównać kwasicyę, jeśli wystąpiła. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek można w celu usunięcia produktu leczniczego z krążenia zastosować hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: M01A E03

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego.

Ketoprofen jest pochodną kwasu arylokarboksylowego należącego do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych pochodnych kwasu propionowego. Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe.

Mechanizm działania ketoprofenu polega prawdopodobnie na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn. Dopuszcza się również istnienie innych mechanizmów działania ketoprofenu. Ketoprofen hamuje agregację płytek krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketoprofen jest wchłaniany z warstwy białej tabletki (szybko uwalniającej lek) z szybkością zbliżoną do wchłaniania produktów leczniczych zawierających ketoprofen o standardowym wchłanianiu w soku żołądkowym; maksymalne stężenie ketoprofenu w surowicy występuje w $1,21 \pm 0,88$ godziny po podaniu doustnym i wynosi $7,72 \pm 1,6$ mg/l. Uwalnianie ketoprofenu z warstwy żółtej, odpornej na działanie kwasu żołądkowego powoduje stopniowe wchłanianie substancji czynnej. Stężenie ketoprofenu osiąga stałą wartość po 45 do 90 minut od podania doustnego produktu leczniczego, a po trzech godzinach stężenie ketoprofenu w surowicy po podaniu tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, przewyższało stężenie ketoprofenu jakie obserwowano po podaniu kapsułek o standardowym uwalnianiu.

Pokarm zaburza szybkość wchłaniania i zmniejsza stężenie w osoczu (C_{max}), nie wpływa jednak na biodostępność ketoprofenu. Leki neutralizujące nie wpływają na wchłanianie tego 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 do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz przez barierę łożyskową.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,6 godziny. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego nie dochodzi do kumulowania ketoprofenu.

Objętość dystrybucji wynosi około 7 l.

Metabolizm

Ketoprofen ulega hydroksylacji i sprzęganiu z kwasem glukuronowym. 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

50% podanej dawki jest wydalane w moczu w ciągu 6 godzin od podania produktu leczniczego.

Po podaniu doustnym ketoprofenu około 75% do 90% dawki zostaje wydalane w moczu po 5 dniach od podania dawki produktu leczniczego. Wydalanie z kałem wynosi od 1% do 8%.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku - wchłanianie ketoprofenu nie zmienia się; ulega wydłużeniu okres półtrwania produktu leczniczego (3 godziny) oraz zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy.

Pacjenci z niewydolnością nerek - zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy, a ulega wydłużeniu okres półtrwania produktu leczniczego, 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 niezwiązanego z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne przeprowadzono u myszy, szczurów, psów i ssaków naczelnych innych niż człowiek przez okres do 18 miesięcy. Po zastosowaniu dawek powyżej 4,5 mg/kg/dobę u szczurów, około 3 mg/kg/dobę u psów i 9 mg/kg/dobę u ssaków naczelnych innych niż człowiek, zaobserwowano zmiany w przewodzie pokarmowym (stwierdzono nadżerki, owrzodzenia i wrzody

prowadzące do perforacji), bardziej widoczne i częściej występujące po zastosowaniu większych dawek. U szczurów po zastosowaniu najwyższej dawki 24 mg/kg/dobę, odnotowano zmiany w kanalikach nerkowych z martwicą brodawek nerkowych.

Badania działania rakotwórczego i mutagennego wykazały, że produkt był pozbawiony działania rakotwórczego lub mutagennego.

Badania za zarodkach i płodach szczurów, myszy i królików nie wykazały działania teratogenego. U królików po zastosowaniu dawki powyżej 6 mg/kg/dobę zaobserwowano niewielką embriotoksyczność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa biała: laktoza jednowodna, skrobia pszeniczna, krzemionka uwodniona, żelatyna, magnezu stearynian.

Warstwa żółta: hydroksyetyloceluloza, wapnia wodorofosforan dwuwodny, sól sodowa fosforanu ryboflawiny, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 lub 10 blistrów z folii Aluminium/PVC po 10 tabletek w blistrze w tekturowym pudełku.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82, Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4121

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwiecień 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 październik 2013 r.

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