

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10951/01.06.05 ¹	
674/10.05.05	<i>Монитор</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

VI-PROFENID

БИ-ПРОФЕНИД

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 псориатичен 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.

4.3 *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 ПРЕВИЩАВАЙТЕ 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 лека закуска. Дневната доза трябва да се взема на 1 или 2 приема.

Рискови популации:

- *Пациенти с бъбречна недостатъчност и лица в напреднала възраст:*
Препоръчително е първоначалната доза да се намали, след което при необходимост да се коригира в зависимост от бъбречната функция.
- *Пациенти с намален обем на циркулиращата кръв:* вж. раздела "Предупреждения и предпазни мерки при употреба".

4.3 **Противопоказания**

Ketoprofen е противопоказан в следните случаи:



- След 24 седмици аменорея (5 пълни месеца бременност) (вж. раздела “Бременност и кърмене”).
- свръхчувствителност спрямо ketoprofen или някоя от помощните съставки,
- данни за астма провокирана от ketoprofen или вещества с подобна активност като например други НСПВС и аспирин,
- кървене от стомашно-чревния тракт, мозъчно-съдов кръвоизлив или каквото и да е друго активно кървене,
- активна стомашна или чревна язва,
- тежка чернодробна недостатъчност,
- тежка бъбречна недостатъчност,
- тежка неовладяна сърдечна недостатъчност,
- свръхчувствителност или непоносимост към глутен, поради наличието на пшенично нишесте (глутен).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

- 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.
- Налице е риск от стомашно-чревно кървене или язви/перфорации, които могат да възникнат по всяко време в хода на лечението без задължително да се предшества от предупредителни признаци или анамнеза. Относителният риск се повишава при лица в напреднала възраст с по-крехка физика, ниско телесно тегло или при пациенти с тромбоцитни нарушения или приемащи антикоагуланти или тромбоцитни инхибитори (вж. раздела “Взаимодействия с други лекарствени средства”). В случай на стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да се прекрати незабавно.
- При предписване на това лекарство, лекарят трябва да има предвид, че при пациентки след дългосрочно лечение с някои инхибитори на простагландиновия синтез са описани случаи на вторично ановуляторно безплодие вследствие на неразпукване на Граафовия фоликул (обратимо след прекратяване на лечението).



- Както и други НСПВС, ketoprofen може да маскира признаците на прогресираща инфекция.
- Ketoprofen трябва да се прилага предпазливо и със специално проследяване при пациенти с анамнеза за стомашно-чревни нарушения (гастро-дуоденална язва, улцерозен колит, болест на Crohn).
- Пациентите с данни за реакции на фоточувствителност или фототоксичност трябва да се следят внимателно.
- При поява на зрителни нарушения, като замъглено зрение, лечението трябва да се прекрати.
- В началото на лечението, внимателно следете диурезата и бъбречната функция при пациенти с хронична сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност, при пациенти приемачи диуретик, или след големи хирургични интервенции водещи до намаляване на кръвния обем, а особено при лица в напреднала възраст. При тези пациенти ketoprofen може да понижи бъбречния кръвоток вследствие простагландиново инхибиране, което да доведе до остра бъбречна недостатъчност. Здравословното състояние на пациенти с тежка сърдечна недостатъчност може да се влоши.
- При пациенти с нарушена чернодробна функция или данни за чернодробно заболяване, се препоръчва проследяване нивата на трансaminaзите.
- Докладвани са редки случаи на жълтеница и хепатит.
- По време на продължително лечение, трябва да се прави пълна кръвна картина и да се извършват функционални изследвания на бъбреците и черния дроб.
- Тъй като лекарството съдържа лактоза, той е противопоказан 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 благоприятстват хиперкалиемията, като например калиеви соли, хиперкалиемия-предизвикващи диуретици, инхибитори на конвертиращи ензими, инхибитори на ангиотензин II рецепторите, НСПВС, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), cyclosporin, tacrolimus и trimethoprim.



Възникването на хиперкалиемия може да зависи от наличието на кофактори. Рискът се повишава ако гореспоменатите лекарства се приемат съчетано.

- Риск свързан с инхибиране на тромбоцитите:

Поради свойствата си да инхибират тромбоцитите, някои продукти участват в лекарствени взаимодействия : аспирин и НСПВС, ticlopidine и clopidogrel, tirofiban, ертифибатиде 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 салицилати във високи дози):** повишен риск от гастро-интестинална язва и кървене (кумулятивен синергизъм).
- **перорални антикоагуланти:** повишен риск от кървене заедно с пероралните антикоагуланти (инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно-чревната лигавица от НСПВС).
- **хепарини в лечебни дози или при пациенти в напреднала възраст:** повишен риск от кървене (инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно-чревната лигавица от НСПВС). Ако комбинацията не може да бъде избегната, е необходимо внимателно проследяване. Не удължавайте лечението с НСПВС повече от няколко дни.
- **литий:** увеличаване на плазмения литий с потенциал за достигане на токсични нива (понижена бъбречна екскреция на литий). Ако комбинацията не може да бъде избегната, серумните нива на лития трябва да се следят стриктно и дозата на литий трябва да се коригира по време на и след лечението с НСПВС.
- **methotrexate (в дози над 15 mg седмично):** Хемотоксичността на methotrexate се повишава (по принцип бъбречният клирънс на methotrexate се понижава от противовъзпалителни средства и НСПВС го изместват от свързването му с плазмените протеини). Оставете да изтекат поне 12 часа между започването или прекратяването на лечението с ketoprofen и прилагането на methotrexate.



КОМБИНАЦИИ НАЛАГАЩИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

- диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) и инхибитори на ангиотензин II: Остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (пациенти в напреднала възраст и/или дехидратирани пациенти) поради намалена гломерулна филтрация (инхибиране на вазодилатиращите ензими от НСПВС). Хидратирайте пациентите и следете бъбречната функция в началото на лечението.
- ниски дози methotrexate (под 15 mg седмично): хемотоксичността на methotrexate се повишава (бъбречният клирънс на methotrexate се понижава от противовъзпалителни средства по принцип и НСПВС го изместват от свързането му с плазмените протеини). Ежеседмично изследвайте кръвна картина в хода на първите седмици от комбинирането. Интензифицирайте проследяването ако е налице промяна (дори лекостепенна) в бъбречната функция, както и при лица в напреднала възраст.
- pentoxifylline: повишен риск от кървене. Необходимо е по-често наблюдение на пациента и проследяване времето на кървене.

Комбинации налагащи предпазливост

- други тромبوцитни инхибитори (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide и abciximab, iloprost), хепарин в профилактични дози: повишен риск от кръвоизлив.
- други лекарства предизвикващи хиперкалиемия (калневи соли, хиперкалиемия предизвикващи диуретици, инхибитори на конвертиращи ензими, инхибитори на ангиотензин II рецепторите, други НСПВС, хепарини [нискомолекулни или нефракционирани], cyclosporin и tacrolimus, trimethoprim): риск от хиперкалиемия.
- Probenecid : едновременното приложение с пробеницид води до значително понижение на плазмения клирънс на кетопрофен.
- Gemeprost : може да бъде понижен ефектът на gemeprost
- бета-блокери (по екстраполация от indomethacin): Намалява се антихипертензивния ефект (инхибиране на вазодилаторните простагландини от НСПВС).
- cyclosporin: риск от кумулативни нефротоксични ефекти, особено при лица в напреднала възраст.
- вътрематочни противозачатъчни средства: противоречив риск от снижаване ефективността на вътрематочните противозачатъчни средства.



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 приемане от време на време.

- риск от удължаване времето на кърмене 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: Съобщава се за стомашно-чревни разстройства като гадене, повръщане, диария, констипация, стомашно-чревен дискомфорт и стомашни болки, гастрит, стоматит и по-рядко колит. В доза от 200 mg дневно, пероралният *ketoprofen* повишава окултните стомашно-чревни кръвозагуби: това може да е по-често при по-високи дози. Най-тежките нежелани лекарствени реакции са гастро-дуоденална язва, стомашно-чревно кървене и чревна перфорация.
- Реакции на свръхчувствителност:
 - много редки случаи на ангиоедем и анафилактичен шок,
 - кожни реакции: ерупции, обрив, пруритус, уртикария, влошаване на хронична уртикария,



- дихателна система: 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.
- Кожни реакции: фоточувствителност, алоpecia и като изключение булозна дерматоза (синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell).
- 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 вследствие хронично кървене, редки случаи на левкопения с евентуална агранулоцитоза.
- Чернодробни смущения: повишени нива на трансaminaзите, в редки случаи хепатит.
- Сърдечни смущения: хипертензия.
- Други нарушения: едем, главоболие,увеличение на теллото, промени във вкуса.

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-чревна 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 и 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 $7,72 \pm 1,6$ mg/l.

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 hydrate 1 mg; 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

Aventis Pharma S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony Cedex- France

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 2005

