

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**BI-PROFENID, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu**

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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

***Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat:***

- w objawowym długotrwałym leczeniu: 150 mg na dobę, tj. 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu jednorazowo lub dwa razy na dobę po 1/2 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- w objawowym krótkotrwałym leczeniu ostrych stanów: 300 mg na dobę, tj. 2 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Dawka maksymalna wynosi 300 mg na dobę tj. 2 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawkach podzielonych.

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.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

***Specjalne 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 punkt 4.4 i 4.5);
- pacjenci z niewydolnością wątroby: pacjentów takich należy monitorować oraz stosować możliwie najmniejsze dawki skuteczne (patrz punkt 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 substancje pomocnicze, astma aspirynowa lub inne reakcje nadwrażliwości występujące po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ),
- czynna lub w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie, również występujące po zastosowaniu NLPZ,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- ciężka niewydolność serca,
- 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 inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podanie ketoprofenu u tych pacjentów może wywołać napad astmy, skurcz oskrzeli, szczególnie u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub NLPZ.

Stosowanie ketoprofenu może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia żołądka lub perforacji jelit (u niektórych pacjentów ze skutkiem śmiertelnym), które mogą wystąpić podczas przyjmowania ketoprofenu nawet bez objawów zwiastunowych. Należy zachować ostrożność, stosując ketoprofen u pacjentów, u których w wywiadzie występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Prawdopodobieństwo krwawienia z przewodu pokarmowego 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 należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami żołądka i jelit i poddać tych pacjentów szczególnej obserwacji w przypadku takich chorób jak: zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i choroba Crohna.

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcje skórnych, czasami śmiertelnych, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka podczas stosowania NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia tych zaburzeń występuje na początku leczenia. W większości przypadków te reakcje skórne występują podczas pierwszego miesiąca leczenia.

Podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen może maskować objawy rozwijającego się zakażenia (infekcji).

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

U pacjentów w podeszłym wieku, a także u osób z niewydolnością serca lub zaburzeniami czynności wątroby, przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek oraz zaburzeniami gospodarki wodnej (np. odwodnienie w wyniku stosowania leków moczopędnych, hipowolemia po zabiegu chirurgicznym lub z innych przyczyn) ketoprofen, poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, może zaburzać czynność nerek. 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 konieczna jest dokładna obserwacja (należy okresowo oznaczać aktywność aminotransferaz) i indywidualne dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Podczas długotrwałego stosowania ketoprofenu należy wykonywać badania wskaźników morfologii krwi oraz kontrolować wskaźniki czynności wątroby oraz nerek.

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 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.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

#### ***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 niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu. Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni ketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu

krażenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

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). Produkt leczniczy zawiera również skrobię pszeniczną, która może zawierać jedynie śladowe ilości glutenu i dlatego uważa się, że może być bezpiecznie stosowana u osób z chorobą trzewną.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### Ryzyko związane z hiperkaliemią:

Niektóre leki, takie jak: sole potasu, leki moczopędne powodujące hiperkaliemię, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptory angiotensyny II, NLPZ, heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus, trimetoprym mogą powodować wystąpienie hiperkaliemii.

Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności czynników dodatkowych.

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

##### Ryzyko związane ze stosowaniem leków antyagregacyjnych:

Niektóre leki powodują wystąpienie interakcji w związku z wykazywaniem działania hamującego agregację płytek. Należą tu: kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna, klopidogrel, tyrofiban, eptyfibatyd, abcyksymab, iloprost. Jednoczesne zastosowanie leków antyagregacyjnych zwiększa ryzyko krwawienia, podobnie jak jednoczesne podanie heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i trombolitycznych.

Jednoczesne stosowanie ketoprofenu z wymienionymi lekami powoduje konieczność dokładnej obserwacji stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych.

##### ***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).

- doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, acenokumarol), heparyną stosowaną w dawkach leczniczych lub u pacjentów w podeszłym wieku

Ketoprofen hamuje agregację płytek krwi oraz podrażnia błonę śluzową żołądka, prowadząc do zwiększonego ryzyka krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. 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 testy 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 monitorować stężenia litu w surowicy i odpowiednio modyfikować jego dawki.

- 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 przedłużaniem okresu półtrwania metotreksatu. U pacjentów, którzy byli leczeni poprzednio ketoprofenem, należy odstawić produkt leczniczy na co najmniej 12 godzin przed podaniem metotreksatu; jeśli po zakończeniu terapii metotreksatem ma zostać podany ketoprofen, to również należy zachować 12-godzinną przerwę między zakończeniem leczenia metotreksatem, a podaniem ketoprofenu.

***Należy zachować środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:***

- lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz lekami blokującymi receptory angiotensyny II

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. Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz lekami blokującymi receptory angiotensyny II, ketoprofen może zmniejszyć skuteczność tych leków. Pacjenci, którzy będą stosowali wymienione leki jednocześnie z ketoprofenem, powinni przed rozpoczęciem leczenia zostać nawodnieni; należy także pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek (patrz punkt 4.4).

- 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 badanie wskaźników morfologii krwi co tydzień, a u pacjentów z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku częściej.

- kortykosteroidami

Zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienia.

- pentoksyfilliną

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

- glikozydami nasercowymi

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilać niewydolność serca i powodować zwiększenie stężenia glikozydów nasercowych we krwi.

- 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:***

- innymi lekami przeciwplateczkowymi (abcyksymab, eptifybatyd, kłopidogrel, iloprost, tyklopidyna, tyrofiban), heparyną w dawkach profilaktycznych

Zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia.

- innymi lekami wywołującymi hiperkaliemię (sole potasu, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptory angiotensyny II, inne NLPZ, heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus, trimetoprym)

Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

- lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne - ryzyko zmniejszenia skuteczności tych leków;
- cyklosporyną, takrolimusem – zwiększone prawdopodobieństwo działania neurotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku;
- 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.

Ketoprofen może zmniejszyć skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

##### ***Ciąża.***

I i II trymestr: W badaniach na zwierzętach nie wykazano ryzyka dla płodu, jednak nie wykonano odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet ciężarnych. Lek może być stosowany w I i II trymestrze ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

W III trymestrze ciąży niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować ciężkie zaburzenia płodu; zaburzenia te mogą dotyczyć układu oddechowego i krążenia (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego Botalla, mogące być przyczyną nadciśnienia płucnego) oraz nerek (możliwość wystąpienia niewydolności nerek z małowodziem).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane bezpośrednio przed porodem mogą być przyczyną przedłużonego czasu krwawienia zarówno u matki jak i płodu.

Stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży.

##### ***Laktacja***

Należy zachować szczególne środki ostrożności u kobiet karmiących piersią.

Nie zaleca się stosowania ketoprofenu u kobiet karmiących piersią, ponieważ ketoprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

#### **4.7. Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Należy ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia zawrotów głowy, senności, zaburzeń widzenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **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 ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

- nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wzdęcia, niestrawność, bóle brzucha

- zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rzadko zapalenie błony śluzowej okrężnicy; zaburzenia smaku

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

- ciężkie działania niepożądane: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego i wyjątkowo perforacja jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, zaczerwienienie, świąd, pokrzywka, nasilenie objawów przewlekłej pokrzywki, nadwrażliwość na światło, łysienie, wyjątkowo zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół Lyella.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy, skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego: bóle i zawroty głowy, senność, parestezje, bardzo rzadko drgawki.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia nastroju.

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie).

Zaburzenia ucha i błędnika: szумы uszne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności tego narządu i (lub) u pacjentów odwodnionych, rzadko śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferaz, rzadko zapalenie wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: obserwowano trombocytopenię, niedokrwistość spowodowaną przewlekłym krwawieniem, rzadko występowała leukopenia z możliwą agranulocytozą, zahamowanie czynności szpiku.

Zaburzenia naczyniowe: rozszerzenie naczyń.

Zaburzenia ogólne: zwiększenie masy ciała.

Badania diagnostyczne: hiperkaliemia (patrz punkt 4.5 ).

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwanie w dużych dawkach) jest związane z niewielkim

zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Zaobserwowanymi objawami po przedawkowaniu ketoprofenu były: ból głowy, senność, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha. W przypadku przedawkowania dużymi dawkami ketoprofenu mogą wystąpić: niedociśnienie tętnicze, zatrzymanie oddechu, krwawienie z przewodu pokarmowego.

Brak specyficznego antidotum. Zaleca się wykonanie płukania żołądka oraz postępowanie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Wskazane może być zwiększenie diurezy. 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.

#### **Wydalanie:**

50% podanej dawki jest wydalone w moczu w ciągu 6 godzin od podania produktu leczniczego. Po podaniu doustnym ketoprofenu około 75% do 90% dawki zostaje wydalone w moczu po 5 dniach od podania dawki produktu leczniczego. Wydalenie 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**

Brak danych

## **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**

5 lat

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.**

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi-Aventis France,  
1-13 boulevard Romain Rolland  
75014 Paryż  
Francja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nr 4121

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

20.04.1999 r.  
28.06.2004 r.  
06.05.2005 r.  
17.05.2005 r.  
25.07.2007 r.  
26.08.2008 r.

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

26.08.2008