

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketonal Forte 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ketoprofen 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albastru deschis.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ketoprofenul este un antiinflamator nesteroidian, cu proprietăți analgezice și antipiretice.

Ketoprofenul este indicat în tratamentul simptomatic al afecțiunilor reumatice inflamatorii, degenerative și metabolice și pentru ameliorarea durerii în anumite sindroame dureroase.

Indicațiile administrării Ketonal Forte sunt următoarele:

Durere:

- dureri post-traumatice
- dureri post-operatorii
- dismenoree
- dureri datorate metastazelor osoase

Afecțiuni reumatice:

- poliartrită reumatoidă
- spondilartrită seronegativă (spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă)
- gută, pseudogută
- artroză
- forme extraarticulare de reumatism (tendinite, bursite, capsulite ale umărului).

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Medicamentul este recomandat pentru administrare orală.

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 15 ani:

Doza uzuală recomandată este de 100-200 mg ketoprofen pe zi (un comprimat filmat Ketonal Forte 100 mg o dată sau de două ori pe zi), în funcție de greutatea corporală a pacientului și de severitatea simptomelor.

Doza recomandată pentru tratamentul poliartritei reumatoide și artrozei este, în general, de un comprimat filmat Ketonal Forte 100 mg de două ori pe zi, ca doză maximă.

Formulările orale de Ketonal pot fi asociate cu Ketonal supozitoare, de exemplu:

- un comprimat filmat Ketonal Forte 100 mg, administrat dimineața și un supozitor a 100 mg, administrat seara.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg. Înainte de a iniția tratamentul cu 200 mg ketoprofen zilnic trebuie evaluat atent raportul risc-beneficiu și nu se recomandă administrarea de doze mai mari decât doza maximă zilnică (vezi de asemenea pct. 4.4).

Comprimatele filmate trebuie administrate în timpul mesei sau după masă, cu o cantitate de apă sau lapte de cel puțin 100 ml.

Pacienții pot utiliza concomitent antiacide pentru reducerea frecvenței reacțiilor adverse gastro-intestinale.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cu evoluție severă.

Dacă administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) este considerată necesară, se recomandă administrarea unei doze minime eficiente și pacientul trebuie monitorizat pentru apariția hemoragiilor gastro-intestinale timp de 4 săptămâni după inițierea tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Copii

La copii, dozajul nu este stabilit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la ketoprofen sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții de hipersensibilitate, cum sunt bronhospasm, atacuri de astm bronșic, rinită, urticarie sau alte reacții de tip alergic la ketoprofen, ASA sau alte AINS. Reacțiile severe, rareori letale, anafilactice au fost raportate la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Al treilea trimestru de sarcină.

Insuficiență cardiacă severă;

Ulcer peptic activ sau orice antecedente de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală;

Diateză hemoragică;

Insuficiență renală severă;

Insuficiență hepatică severă;

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul pentru ulceratii sau hemoragii cum sunt medicamentele corticosteroiene orale, anticoagulante cum sunt warfarina, inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei sau medicamente antiplachetare ca acidul acetilsalicilic (vezi pct.4.5).

Utilizarea ketoprofenului în asociere cu AINS inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxigenază 2 trebuie evitată.

Hemoragii, ulceratii și perforatii gastro-intestinale: s-au raportat în orice moment în cursul tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) hemoragii gastro-intestinale, ulceratii sau

perforații, cu potențial letal, însoțite sau nu de simptome de avertizare sau de antecedente de manifestări gastro-intestinale severe.

Unele date epidemiologice sugerează că ketoprofenul, comparativ cu alte AINS, poate fi asociat cu un risc crescut de toxicitate gastro-intestinală severă, în special în doze mari (vezi pct. 4.3).

Riscul de hemoragii gastro-intestinale, ulceratie sau perforatie crește cu dozele de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragii sau perforații (vezi pct. 4.3), și la pacienții vârstnici. Acești pacienți ar trebui să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Tratamentul asociat cu agenți de protecție (de exemplu misoprostol sau inhibitorii pompei protonice) trebuie luat în considerare pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită doze mici de acid acetilsalicilic, sau alte medicamente asemănătoare poate crește riscul de hemoragii gastro-intestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

La pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special la pacienții vârstnici, se recomandă raportarea oricărui simptom gastro-intestinal (în special sângerări gastro-intestinale), în special la începutul tratamentului.

Vârstnici

Vârstnicii au un risc crescut de a prezenta reacții adverse la administrarea de AINS, în special sângerări gastro-intestinale și perforații, care pot fi fatale (vezi pct. 4.2).

Apariția hemoragiilor sau ulceratiilor gastro-intestinale la pacienții tratați cu ketoprofen, impune întreruperea tratamentului.

La utilizarea AINS pot apare foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre acestea cu potențial letal cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Pacienții sunt expuși unui risc mai mare în stadiile inițiale ale tratamentului, debutul acestor reacții are loc de obicei pe parcursul primei luni de tratament. Tratamentul cu ketoprofen trebuie întrerupt la primele semne de apariție ale unei erupții cutanate tranzitorii, leziuni mucoase sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Datele din studiile clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea unor AINS (în special în doze mari și pe termen lung), se poate asocia cu un risc crescut de evenimente trombotice (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele care să excludă acest risc pentru ketoprofen sunt insuficiente.

Precauții

AINS trebuie administrate cu prudență pacienților cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

La inițierea tratamentului funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză sau nefroză, celor cărora li se administrează tratament diuretic, cei cu insuficiență renală cronică, în special la pacienții vârstnici. La acești pacienți administrarea de ketoprofen poate determina o reducere a fluxului renal prin inhibarea prostaglandinelor ducând la decompensare renală.

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară sau moderată, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS poate determina retenție lichidiană și edem.

În cazul unei afecțiuni infecțioase similar altor AINS, ketoprofen poate masca semnele obișnuite ale unei boli infecțioase, precum febra, prin proprietățile sale antiinflamatorii, analgezice și antipiretice.

La pacienții cu teste hepatice anormale sau cu antecedente de afecțiune hepatică, trebuie evaluate periodic concentrațiile transaminazelor, mai ales pe parcursul tratamentului pe termen lung.

S-au raportat cazuri rare de icter și hepatită în cazul administrării ketoprofenului.

Administrarea AINS poate afecta fertilitatea la femei și nu se recomandă la femeile care încearcă să rămână gravide. În cazul femeilor cu dificultăți în a rămâne însărcinate sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie avut în vedere întreruperea tratamentului cu ketoprofen.

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală sunt mai expuși riscului pentru reacții alergice la acid acetilsalicilic și/sau AINS decât populația generală. Administrarea acestui medicament poate declanșa o criză de astm bronșic sau bronhospasm, în special la pacienții alergici la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3).

Similar tuturor AINS, se recomandă prudența în cazul pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară, precum și înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factor de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

În cazul în care apar tulburări ale vederii, în special vedere încețoșată, se recomandă întreruperea tratamentului.

Ketonal Forte conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficient de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri medicamentoase nerecomandate

Alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene AINS (inclusiv ciclooxigenază-2 inhibitori selectivi) și cu doze mari de salicilați cresc riscul de ulceratii sau sângerări gastro-intestinale

Anticoagulante (heparină și warfarină) și inhibitori ai agregării plachetare (ticlopidină, clopidogrel):

Risc crescut pentru hemoragie (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere este necesară, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Litiu: Risc de creștere a concentrațiilor plasmatică ale litiului, uneori putând atinge valori toxice datorită reducerii excreției renale a litiului. Dacă este necesar, concentrațiile plasmatică ale litiului trebuie atent monitorizate și valorile litiului trebuie ajustate corespunzător în timpul și după tratamentul cu AINS.

Metotrexat în doze mai mari de 15 mg/săptămână

Risc crescut de toxicitate hematologică a metotrexatului, în special dacă este administrat în doze mari (>15 mg/săptămână), prin reducerea clearanceului renal și desfacerea acestuia de pe proteinele plasmatică unde este legat.

Medicamente a căror asociere necesită precauție

Diuretice

Pacienții, în special cei deshidratați care utilizează diuretice sunt expuși unui risc mai mare de a dezvolta insuficiență renală secundară datorită reducerii fluxului renal prin inhibare prostaglandinică. Acești pacienți trebuie rehidratați înainte de administrarea tratamentului asociat și funcția renală trebuie monitorizată la inițierea tratamentului (vezi pct.4.4).

Inhibitori ECA și antagoniști ai angiotensinei II

La pacienții cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici, asocierea unui inhibitor ECA sau antagonist al angiotensinei II sau medicament care inhibă ciclooxigenaza poate accentua deteriorarea funcției renale, chiar până la insuficiență renală acută.

Metotrexat la doze mai mici de 15 mg / săptămână

În timpul primelor săptămâni de tratament combinat, hemograma completă trebuie monitorizată săptămânal. Dacă apar orice modificări ale funcției renale sau dacă pacientul este în vârstă, se recomandă monitorizarea strictă a pacientului.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Antihipertensive (betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice)

Risc de reducere a efectului hipotensor (reducerea acțiunii prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS).

Trombolitice

Risc crescut de hemoragie.

Inhibitori selective ai recaptării serotoninei (ISRS)

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Corticosteroizi

Risc crescut de hemoragie și ulceratie gastro-intestinală (vezi pct.4.4).

Pentoxifilină

Risc crescut de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică mai frecventă și a timpului de sângerare.

Probenecid

Administrarea concomitentă de probenecid poate reduce semnificativ clearance-ul plasmatic al ketoprofenului.

Ciclosporină, Tacrolimus

Risc de efect nefrototoxic aditiv, mai ales la vârstnici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală.

Datele din studiile epidemiologice arată un risc crescut pentru avort, malformații cardiace și gastroschizis la utilizarea unui inhibitor al sintezei proteinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut pentru malformații cardio-vasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale la care s-a administrat pe parcursul organogenezei un inhibitor al sintezei prostaglandinelor, a crescut șansa de avort pre- și post-nidare și mortalitatea embrio-fetală. În plus, au fost raportate cu incidență crescută diferite malformații, inclusiv cardio-vasculare, datele au fost raportate la animale care au primit un inhibitor de sinteză de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză. Ketoprofenul nu trebuie administrat pe parcursul trimestrului întâi și al doilea de sarcină decât dacă este absolut necesar. Dacă ketoprofenul este utilizat de o femeie care dorește să aibă o sarcină sau pe parcursul primelor 2 trimestre de sarcină, doza și durata tratamentului trebuie să fie cât mai reduse.

Dacă sunt administrați pe parcursul celui de al treilea trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor expun fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară (cu închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară),
- disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală cu oligohidramnios

Mama și copilul nou născut la:

- prelungirea posibilă a timpului de sângerare, un efect antiagregant plachetar poate apare chiar la doze mici
- inhibarea contracțiilor uterine care determină travaliu întârziat sau prelungit

Prin urmare, ketoprofenul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Nu sunt date disponibile referitoare la excreția ketoprofenului în laptele matern. Ketoprofenul nu se recomandă pe parcursul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați despre posibila apariție a somnolenței, amețelilor sau convulsiilor și despre atenționarea de a nu conduce vehicule și de a folosi utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Clasificarea după frecvențele așteptate: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, în mod special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă exacerbări ale colitelor și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

La adulți, au fost raportate următoarele reacții adverse pentru ketoprofen:

Tulburări hematologice și limfatice:

- rare: anemie prin hemoragie
- cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie, anemie, insuficiență medulară.

Tulburări ale sistemului imunitar

- cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic).

Tulburări psihice

- cu frecvență necunoscută: depresie, halucinații, confuzie, tulburări ale dispoziției.

Tulburări ale sistemului nervos

- mai puțin frecvente: cefalee, amețeli și somnolență.
- rare: parestezie.
- cu frecvență necunoscută: meningită aseptică, convulsii, disgeuzie.

Tulburări oculare

- rare: vedere încețoșată (vezi pct. 4.4).

Tulburări acustice și vestibulare

- rare: tinitus.

Tulburări cardiace

- cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare

- cu frecvență necunoscută: hipertensiunea arterială, vasodilatație, vasculită (inclusiv vasculită leucocitoclastică).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratamentul pe termen lung) se poate asocia cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- rare: astm
- cu frecvență necunoscută: bronhospasm (mai ales la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid acetilsalicilic și la alte AINS), rinită.

Tulburări gastro-intestinale

- frecvente: dispepsie, greață, durere abdominală, vărsături
- mai puțin frecvente: constipație, diaree, flatulență, gastrite
- rare: stomatite, ulcer gastro-duodenal
- cu frecvență necunoscută: exacerbări de colită și de boală Crohn, hemoragie și perforație gastro-intestinale, pancreatită.

La doze de 200 mg/zi pe cale orală, ketoprofenul accentuează sângerările oculte de la nivelul tractului gastro-intestinal: sângerările sunt cu atât mai frecvente cu cât doza este mai mare. Cele mai grave reacții adverse sunt ulcerul gastro-duodenal, hemoragia gastro-intestinală și perforația intestinală. Acestea pot fi letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

- rare: hepatită, creșteri ale valorilor transaminazelor, creșteri ale bilirubinemiei, determinate de tulburări hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- mai puțin frecvente: erupție cutanată, prurit
- cu frecvență necunoscută: reacție de fotosensibilitate, alopecie, eritem cutanat, urticarie, edem angioneurotic și erupții cutanate buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroză toxică epidermică, pustuloză exantematoasă generalizată acută.

Tulburări renale și ale căilor urinare

- cu frecvență necunoscută: insuficiență renală acută, mai ales în caz de antecedente de afectare renală și/sau hipovolemie, nefrită tubulointerstițială, sindrom nefritic, rezultate anormale la testele funcției renale.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- mai puțin frecvente: edem
- cu frecvență necunoscută: fatigabilitate.

Tulburări metabolice și de nutriție

- cu frecvență necunoscută: hiponatremie.

Investigații diagnostice

- rare: creștere în greutate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj la doze de până la 2,5 g ketoprofen. În cele mai multe cazuri, simptomele observate au fost letargie, somnolență, greață, vărsături și durere epigastrică.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ketoprofen. În cazul suspectării unui supradozaj masiv, se recomandă lavaj gastric și tratament simptomatic și de susținere biologică pentru a compensa deshidratarea, monitorizarea excreției urinare și corectarea acidozei dacă aceasta este prezentă.

Dacă este prezentă insuficiența renală pentru a îndepărta medicamentul din circulație se poate folosi hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE03.

Ketoprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian. Este un derivat de acid arilcarboxilic, aparținând grupului acidului propionic. Are următoarele proprietăți:

- acțiune analgetică periferică și centrală
 - acțiune antipiretică
 - acțiune antiinflamatorie
 - acțiune inhibitorie de scurtă durată a agregării plachetare.
- Toate aceste efecte sunt mediate de sinteza prostaglandinelor.

Mecanism de acțiune

Ketoprofenul a demonstrat că are un efect inhibitor asupra sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor, prin inhibiția enzimelor ciclooxigenaze (cel puțin două izoenzime ciclooxigenaza-1 (COX-1) și ciclooxigenaza-2 (COX-2)) care catalizează sinteza prostaglandinelor din metabolismul acidului arahidonic.

Ketoprofen stabilizează membrana lizozomală *in vitro* și *in vivo*, are efect inhibitor asupra sintezei leucotrienelor în concentrații crescute *in vitro* și activitate antibradikininică.

Mecanismul acțiunii antipiretice a ketoprofenului nu este cunoscut, acesta probabil inhibă sinteza prostaglandinelor la nivelul SNC (cel mai probabil hipotalamus).

La anumite femei, ketoprofen reduce simptomele dismenoreei primare, probabil datorită inhibiției sintezei și/sau eficacității prostaglandinelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ketoprofenul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal. După administrarea orală a 100 mg ketoprofen, valorile maxime ale concentrației plasmatice (10,4 μg/ml) sunt atinse în decurs de 1,22 ore. Biodisponibilitatea, după administrarea orală a 50 mg ketoprofen este de 90% și crește liniar odată cu creșterea dozei. Ketoprofenul este prezent sub formă de amestec racemic; proprietățile farmacocinetice ale celor doi enantiomeri sunt similare.

Distribuție

Ketoprofenul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99%, în special de albumine. Volumul aparent de distribuție este cuprins între 0,1-0,2 l/kg. Ketoprofenul este distribuit în lichidul sinovial.

Valorile concentrațiilor plasmatice determinate după trei ore de la administrarea a 100 mg ketoprofen sunt de aproximativ 3 μg/ml, iar cele din lichidul sinovial de 1,5 μg/ml. După nouă ore de la administrare, valorile concentrațiilor plasmatice sunt de aproximativ 0,3 μg/ml, iar cele din lichidul sinovial de 0,8 μg/ml, ceea ce demonstrează că ketoprofenul difuzează lent în lichidul sinovial și este eliminat lent, în timp ce scad concentrațiile plasmatice. Atunci când ketoprofenul este administrat în timpul mesei, biodisponibilitatea sa totală nu este influențată, totuși sunt reduse viteza absorbției și valorile concentrațiilor plasmatice. Valoarea concentrației plasmatice maxime determinate după 1,5 ore după administrarea pe cale orală a 50 mg ketoprofen, în timpul mesei, de 4 ori pe zi este de 2,0 μg/ml și de 3,9 μg/ml după 2 ore, dacă administrarea s-a făcut pe stomacul gol.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale ketoprofenului sunt atinse în decurs de 24 ore de la începerea tratamentului. La vârstnici valoarea concentrației plasmatice la starea de echilibru a fost atinsă după 8,7 ore și a fost de 6,3 μg/ml.

Metabolizare și eliminare

Ketoprofenul este metabolizat intens prin intermediul enzimelor microzomale hepatice. Este conjugat cu acidul glucuronic și sub această formă este eliminat din organism. După administrarea ketoprofenului pe cale orală, valoarea clearance-ului plasmatic este de 1,16 ml/min și kg. Datorită metabolizării sale rapide, timpul de înjumătățire prin eliminare este de 2 ore. Ketoprofenul este excretat în urină în proporție de 80%, cea mai mare parte sub formă de ketoprofen glucuronid (peste 90%) și aproximativ 10% din doza administrată este excretată în materiile fecale. La pacienții cu insuficiență renală, excreția ketoprofenului este întârziată, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit cu o oră.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, probabil datorită hipoalbuminemiei (ketoprofen activ biologic nelegat), concentrația ketoprofenului este aproximativ dublată, necesitând astfel administrarea dozei minime eficace.

Pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală clearance-ul ketoprofenului este redus. În insuficiența renală severă este necesară reducerea dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

DL₅₀ a ketoprofenului la șoarece după administrarea orală este de 360 mg/kg corp, la șobolan de 160 mg/kg corp și la porcii de Guineea este de 1300 mg/kg. DL₅₀ a ketoprofenului este de câteva ori mai mare decât a indometacinului.

Toxicitatea cronică

Au fost administrate oral la șobolan doze de 2, 6, respectiv 18 mg ketoprofen pe kg corp, timp de 4 săptămâni. Din ziua a 6-a și până în ziua a 30-a, 10% dintre animalele tratate cu 18 mg/kg corp au fost sacrificate; la unii șobolani au apărut ulcerații gastrice. La câini au fost raportate doar ulcerații gastrice asociate cu această doză și toate animalele au supraviețuit. În comparație cu indometacinul, 50% dintre animale au fost sacrificate la o doză de 6 mg indometacin/kg corp și toate animalele au fost sacrificate la o doză de 18 mg/kg corp.

Într-un studiu de 6 luni efectuat pe șobolani, s-au administrat oral 3, 6, sau 9 mg ketoprofen/kg corp. După 8 săptămâni, 53% dintre șobolani masculi tratați cu 6 mg/kg au fost sacrificați, precum și 67% dintre șobolani masculi și 20% dintre șobolani femelă tratați cu 9 mg/kg. La animalele tratate cu 9 mg/kg corp concentrațiile plasmatiche ale proteinelor au scăzut, iar greutatea splinei și ficatului au crescut. Nu au fost raportate modificări patologice importante la grupul de animale care au supraviețuit.

Carcinogenitate, mutagenitate, efecte asupra fertilității

Studii de toxicitate cronică orală la șoareci (până la 32 mg/kg corp și zi) nu au indicat potențial carcinogen al ketoprofenului. Ketoprofenul nu a prezentat potențial mutagen la testul Ames. Ketoprofenul administrat la șobolani masculi (până la 9 mg/kg corp și zi) nu a avut un efect semnificativ asupra capacității de reproducere sau asupra fertilității. La femelele de șobolan s-a observat că administrarea a 6 sau 9 mg/kg corp și zi a determinat scăderea numărului locurilor de nidație. La șobolani masculi și câini a determinat inhibarea spermatogenezei. Pe testele efectuate la câini și babuini cu doze mari s-a observat scăderea greutății testiculare.

Teratogenitate

Ketoprofenul administrat la șoareci, în doze de până la 12 mg/kg corp și zi la șobolani în doze până la 9 mg/kg corp și zi nu a fost teratogen sau embriotoxic.

La iepuri, dozele toxice materne au fost asociate cu embriotoxicitate, dar nu cu teratogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă (K25)
Amidon de porumb
Talc
Lactoză monohidrat

Film

Hipromeloză (tip 2910)
Macrogol 400
Albastru de indigotină (E 132)
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, turnată, de clasă hidrolitică III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu capac cu filet, din PEJD, prevăzut cu inel de siguranță; flaconul conține 20 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11194/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018