

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketoprofen Rompharm 100 mg/2 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă (2 ml) soluție injectabilă conține ketoprofen 100 mg.

pH-ul soluției este cuprins în intervalul 6,5 – 7,5.

Excipienți cu efect cunoscut: o fiolă (2 ml) soluție injectabilă conține alcool benzilic 40 mg, alcool etilic 96% 200 mg, propilenglicol (E 1520) 800 mg.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Ketoprofenul este un antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și antiinflamatorii, indicat în tratamentul simptomatic al bolilor reumatice inflamatorii, degenerative și metabolice și pentru ameliorarea durerii în anumite sindroame dureroase.

Indicațiile administrării de scurtă durată a soluției injectabile de ketoprofen sunt următoarele:

#### Exacerbări ale bolilor osteoarticulare de natură reumatică:

- poliartrită reumatoidă
- spondilartrită seronegativă: spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă
- gută
- osteoartroză
- forme extraarticulare de reumatism: tendinite, tenosinovite, fibrozite, bursite, capsulite ale umărului

#### Exacerbări ale durerii:

- dureri de natură inflamatorie, dureri postoperatorii în chirurgia ortopedică
- lombalgii și dureri de origine lombosciatică
- dureri de natură neoplazică
- dureri post-traumatice, dureri de origine musculoscheletală

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Ketoprofen Rompharm 100 mg/2 ml, soluție injectabilă, este recomandat pentru administrare parenterală.

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

#### Doze recomandate:

##### *Adulți*

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

#### Administrare intramusculară:

Doza recomandată este de o fiolă (100 mg) Ketoprofen Rompharm administrată intramuscular profund o dată sau de două ori pe zi.

Dacă este necesar, tratamentul injectabil cu ketoprofen poate fi înlocuit cu tratament oral, intrarectal sau transdermic.

#### Administrare intravenoasă sub formă de perfuzie, intermitentă sau continuă:

Ketoprofen Rompharm trebuie administrat intravenos numai în spital. Soluția injectabilă trebuie administrată într-un interval de 30 de minute până la 1 oră. Administrarea intravenoasă sub formă de perfuzii se recomandă pentru o perioadă de maxim 48 de ore. Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg.

- Perfuzie intermitentă intravenoasă:  
100 până la 200 mg ketoprofen diluat în 100 ml clorură de sodiu 0,9% soluție pentru injecții, administrat pe o perioadă de 30 minute până la 1 oră. Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg pe 24 ore.
- Perfuzie continuă intravenoasă:  
100 până la 200 mg ketoprofen diluat în 500 ml soluție perfuzabilă (clorură de sodiu 0,9% soluție pentru injecții, soluție Ringer lactat, glucoză) administrată pe o perioadă de 8 ore. Injectarea poate fi repetată la interval de 8 ore. Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg pe 24 ore.

Ketoprofen poate fi asociat cu analgezice cu acțiune centrală. Ketoprofen poate fi amestecat cu morfina în același flacon: 10 până la 20 mg morfină și 100 mg (până la 200 mg) ketoprofen se diluează în 500 ml soluție perfuzabilă (clorură de sodiu 0,9% soluție pentru injecții sau soluție Ringer). Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg pe 24 ore.

##### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici, se recomandă inițierea tratamentului cu doza cea mai mică pentru a asigura tratamentul de întreținere al acestor pacienți cu doza minimă eficientă. Pacienții vârstnici au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cu evoluție severă.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Ketoprofen Rompharm la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

În cazul pacienților cu insuficiență renală, dozele trebuie micșorate corespunzător, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al ketoprofenului crește cu severitatea insuficienței renale (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală cu un clearance la creatinină mai mic de 20 ml/min, doza maximă de ketoprofen trebuie redusă (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea de ketoprofen (vezi pct. 4.3).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, cu un nivel redus de albumină, doza de ketoprofen trebuie redusă (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată administrarea de ketoprofen (vezi pct. 4.3).

#### Atenționări

Ketoprofen nu trebuie amestecat în același flacon cu tramadol, deoarece se formează precipitate. Deoarece ketoprofenul este sensibil la lumină, flaconul sau punga pentru perfuzie trebuie să fie acoperite cu hârtie neagră sau folie de aluminiu.

### **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ketoprofen este contraindicat la pacienții cu reacții de hipersensibilitate în antecedente cum sunt bronhospasm, crize de astm bronșic, rinită alergică, urticarie sau alte reacții alergice determinate de administrarea de ketoprofen, acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare nesteroidiene. Reacții anafilactice severe, rareori letale, au fost raportate la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Ketoprofen este contraindicat în următoarele cazuri:

- Ulcer peptic activ sau antecedente de sângerare gastro-intestinală, ulcerație sau perforație;
- Diateză hemoragică;
- Hemoragii cerebrovasculare sau alte hemoragii în evoluție;
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă;
- Insuficiență cardiacă severă necontrolată terapeutic.

Ketoprofen este contraindicat la pacienți cu tulburări de hemostază sau tratament concomitent cu anticoagulante.

Ketoprofen este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacțiile adverse pot fi minimalizate utilizând cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

#### *Risc de sângerări gastro-intestinale, ulcerații sau perforații gastro-intestinale*

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerația sau perforația cu potențial letal, însoțite sau nu de simptome de avertizare sau pe fondul unor antecedente personale de evenimente gastrointestinale au fost raportate în orice moment în cursul tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Unele date epidemiologice sugerează că ketoprofenul poate fi asociat cu un risc crescut de toxicitate gastro-intestinală severă, în raport cu alte AINS, în special la doze mari (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 4.3).

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulcerație sau perforație crește odată cu doza 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. La acești pacienți se începe tratamentul cu doza cea mai mică posibilă eficientă. La acești pacienți trebuie luată în considerare administrarea concomitentă de medicamente protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) precum și la pacienții care au nevoie de doze mici administrate concomitent cu acid acetilsalicilic sau alte medicamente care ar putea crește riscul gastro-intestinal (vezi și pct. 4.5).

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

Apariția hemoragiilor sau ulcerațiilor gastro-intestinale la pacienții tratați cu Ketoprofen Rompharm, impune întreruperea tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulceratii sau hemoragii cum sunt medicamentele corticosteroide cu administrare orală, anticoagulante orale, cum ar fi warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină, antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic, salicilați (vezi pct. 4.5).

Utilizarea Ketoprofen Rompharm concomitent cu AINS (inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2) trebuie evitată.

Ketoprofen trebuie folosit cu prudență la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn) deoarece acestea pot fi agravate (vezi pct. 4.8).

#### *Vârstnici*

Pacienții vârstnici au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la medicamentele AINS, în special prezintă risc crescut de hemoragie gastro-intestinală și perforație cu potențial letal (vezi pct. 4.2).

#### *Risc de reacții cutanate*

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 imediat la primele semne de apariție ale unei erupții cutanate tranzitorii, leziuni de mucoase sau orice alt semn de hipersensibilitate.

#### *Lupus eritematos sistemic și boală mixtă de țesut conjunctiv*

Pacienții cu lupus eritematos sistemic și boală mixtă de țesut conjunctiv pot prezenta un risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

#### *Pacienți cu insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, insuficiență renală*

La inițierea tratamentului, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză, nefroză, la pacienții tratați cu diuretice, la pacienții cu insuficiență renală cronică, în mod special dacă pacienții sunt vârstnici. La acești pacienți, administrarea de ketoprofen poate induce o scădere a fluxului sanguin renal prin inhibarea prostaglandinelor, ducând la decompensarea renală (vezi pct. 4.3).

Este cunoscut că AINS pot produce nefrotoxicitate în forme variate, care poate conduce la nefrită interstițială, sindrom nefrotic și chiar insuficiență renală.

La pacienții cu valori anormale ale testelor funcționale hepatice sau cu antecedente de boală hepatică, nivelul transaminazelor trebuie evaluat periodic, mai ales în cazul unui tratament de lungă durată.

Icterul și hepatita au fost rareori menționate în asociere cu administrarea de ketoprofen.

#### *Tulburări cardiovasculare și cerebrovasculare*

Se recomandă prudență la pacienții cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, deoarece tratamentul cu AINS poate determina retenție lichidiană și edem (vezi punctul 4.3).

Studiile clinice, ca și datele epidemiologice, sugerează că administrarea unor tipuri de AINS (mai ales în doze mari și pe perioade lungi) se asociază cu o creștere a evenimentelor trombotice arteriale (de tip infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Nu există date suficiente care să excludă apariția unor asemenea evenimente la administrarea ketoprofen.

Ca în cazul altor AINS, trebuie urmărit cu atenție tratamentul cu ketoprofen la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală coronariană, boală arterială periferică, boli cerebrovasculare confirmate. De asemenea la inițierea tratamentului se recomandă o examinare atentă a pacienților cu factori de risc asociați pentru bolile cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

#### *Infecții*

În cazul unei afecțiuni infecțioase, similar altor AINS, ketoprofen poate masca semnele obișnuite ale unei boli infecțioase (febra) datorită proprietăților sale antiinflamatorii, analgezice și antipiretice.

### *Afectarea fertilității la femei*

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

### *Tulburări respiratorii*

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică, și/sau polipoză nazală sunt mai expuși riscului pentru reacții alergice decât populația generală după administrarea de acid acetilsalicilic și/sau AINS. 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).

### *Monitorizarea de laborator*

La pacienții cu valori anormale ale testelor funcției hepatice sau antecedente de boală hepatică trebuie evaluate periodic nivelurile transaminazelor, în special în timpul tratamentului de lungă durată.

La pacienții cu insuficiență renală, pacienții tratați cu diuretice, pacienți cu risc de hipovolemie inclusiv după o intervenție chirurgicală, se recomandă monitorizarea cu atenție a diurezei și a funcției renale.

Ca și în cazul tratamentului pe termen lung cu alte AINS, tratamentul cu ketoprofen necesită o monitorizare a hemoleucogramei și a funcției hepatice și renale pe parcursul tratamentului, în special la vârstnici.

Este necesară ajustarea dozei de ketoprofen dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 20 ml/min.

### *Hiperkaliemia*

Hiperkaliemia poate fi accentuată de tratamentul concomitent cu medicamente care economisesc potasiu sau la pacienți cu diabet zaharat (vezi pct. 4.5). În acest caz, nivelurile de potasiu trebuie monitorizate periodic.

### *Atenționare legată de calea de administrare intramusculară și intravenoasă*

Riscul de sângerare gastro-intestinală este relativ crescut la persoanele cu greutate corporală mică. Dacă apare sângerare gastro-intestinală sau ulcer, tratamentul cu ketoprofen trebuie oprit imediat.

### *Atenționare legată de calea de administrare intravenoasă*

Dacă durerea este severă, ketoprofen poate fi administrat concomitent cu derivați de morfină.

### *Precauții*

Ketoprofen trebuie administrat cu precauție la pacienții alcoolici și fumători.

Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă înainte de intervenția chirurgicală.

Dacă apar tulburări vizuale cum ar fi înțeșoșarea vederii, trebuie întrerupt tratamentul până la un examen oftalmologic complet.

### Excipienți

Acest medicament conține 8 vol% alcool etilic, adică până la 197,2 mg per doză, echivalent cu 4 ml bere, 1,6 ml vin per doză. Poate fi dăunător persoanelor cu alcoolism. Acest lucru trebuie avut în vedere la gravide sau femei care alăptează, copiii și grupuri cu risc crescut cum sunt pacienți cu boli hepatice sau epilepsie.

Acest medicament conține 400 mg propilenglicol (E 1520) per fiecare ml.

Acest medicament conține 20 mg alcool benzilic per fiecare ml.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Asocieri medicamentoase nerecomandate

*Anticoagulante (heparină și warfarina) și inhibitorii agregării plachetare (de exemplu, ticlopidina, clopidogrel):* risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.4). Dacă nu se poate evita această asociere, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

*Litiu:* risc de creștere a concentrațiilor plasmatice ale litiului, uneori putând ajunge la valori toxice datorită reducerii excreției renale a litiului. Dacă este necesar, concentrațiile plasmatice ale litiului trebuie atent monitorizate și dozele de litiu trebuie ajustate corespunzător în timpul și după tratamentul cu AINS.

*Alte analgezice/AINS (inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2) și salicilați în doze mari:* creșterea riscului de ulcerații sau hemoragii gastro-intestinale. A se evita utilizarea concomitentă de 2 sau mai multe AINS, inclusiv acidul acetilsalicilic.

*Metotrexat în doze mai mari de 15 mg/săptămână:* risc crescut de toxicitate hematologică a metotrexatului, mai ales atunci când este administrat în doze mari (> 15 mg/săptămână), prin reducerea eliminării renale a metotrexatului și deplasarea metotrexatului legat de proteinele plasmatice. Între momentul întreruperii sau inițierii tratamentului cu ketoprofen și administrarea de metotrexat trebuie lăsat un interval de cel puțin 12 ore.

#### Medicamente a căror asociere necesită precauție

*Metotrexat în doze mai mici de 15 mg/săptămână:* pe parcursul primelor săptămâni de tratament asociat, trebuie monitorizată săptămânal hemoleucograma. Dacă există o afectare a funcției renale sau dacă pacientul este vârstnic, monitorizarea trebuie efectuată mai frecvent.

*Diuretice:* risc de reducere a efectului diuretic. 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).

*Inhibitorii enzimei de conversie și antagoniști ai angiotensinei II:* la pacienții cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienții deshidratați sau pacienții vârstnici), asocierea unui inhibitor ECA sau antagonist al angiotensinei II cu un medicament care inhibă ciclooxigenaza poate accentua deteriorarea funcției renale, chiar până la insuficiență renală acută.

*Corticosteroizi:* risc crescut de hemoragie și ulcerație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

*Pentoxifilină:* risc crescut de hemoragie. Se recomandă monitorizare mai frecventă clinică și a timpului de sângerare.

#### Asocieri medicamentoase de care trebuie să se țină cont

*Mifepristonă:* AINS nu trebuie utilizate pentru 8-12 zile de la administrarea de mifepristonă deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.

*Medicamente antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice):* risc pentru reducerea efectului antihipertensiv (inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS).

*Glicozide cardiace:* AINS poate exacerba insuficiența cardiacă, reduce filtrarea glomerulară și crește nivelurile plasmatice de glicozide cardiotonice.

*Ciclosporina:* risc crescut pentru nefrotoxicitate, în special la pacienții vârstnici, în cazul tratamentului concomitent.

*Chinolone:* studii preclinice au indicat că AINS pot crește riscul de convulsii asociat administrării de chinolone. Pacienții la care se administrează AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de convulsii.

*Tacrolimus*: risc posibil mai crescut pentru nefrotoxicitate, în special la pacienții vârstnici, în cazul tratamentului concomitent cu AINS.

*Trombolitice*: risc crescut de sângerări.

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*: risc crescut de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Zidovudină*: creșterea riscului de toxicitate hematologică atunci când AINS sunt asociate cu zidovudină. Există o evidență a creșterii riscului de hemartroze și hematoame la pacienți cu hemofilie seropozitivi care primesc concomitent tratament cu zidovudină.

*Probenecid*: administrarea concomitentă de probenecid poate reduce marcat clearance-ul plasmatic al ketoprofenului.

#### Riscuri referitoare la hiperpotasemie

Anumite medicamente sau categorii terapeutice pot determina hiperkaliemie, de exemplu, sărurile de potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitorii enzimei de conversie, blocanții receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine (cu greutate moleculară mică sau nefracționate), ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim. Apariția hiperkaliemiei depinde de prezența factorilor asociați. Acest risc este crescut când sunt administrate medicamentele menționate mai sus.

#### Riscuri referitoare la efectul antiagregant plachetar

Mai multe substanțe sunt implicate în interacțiuni dependente de efectul lor antiplachetar: tirofiban, eptifibarid, abcixiab și iloprost. Tratamentul concomitent cu aceste medicamente antiplachetare crește riscul de hemoragie.

### **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 de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut pentru malformații cardiovasculare 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 embriofetală. Suplimentar, au fost raportate cu incidență crescută malformații, inclusiv cardiovasculare la animale la care s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul organogenezei.

Ketoprofen nu trebuie administrat pe parcursul trimestrului întâi și al doilea de sarcină decât dacă este absolut necesar. Dacă ketoprofen 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 3-lea trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei de prostaglandine expun fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală cu oligohidroamnios.

La sfârșitul sarcinii toți inhibitorii sintezei de prostaglandine expun mama și nou-născutul la:

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

În consecință, ketoprofen este contraindicat în al 3-lea trimestru de sarcină.

#### *Alăptarea*

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

#### *Fertilitatea*

Utilizarea de ketoprofen, la fel ca și alte AINS, poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ketoprofen (vezi pct. 4.4).

#### **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 trebuie atenționați să nu conducă sau să opereze mașini dacă aceste simptome apar.

Pacienții trebuie avertizați despre posibile tulburări vizuale. Dacă pacienții prezintă tulburări vizuale, aceștia nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8. Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ la $< 1/10$ )
Puțin frecvente	( $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$ )
Foarte rare	( $< 1/10\ 000$ )
Frecvență necunoscută	(care nu poate fi estimată din datele disponibile)

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

*Rare:* anemie hemoragică, leucopenie

*Frecvență necunoscută:* neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie

#### **Tulburări ale sistemul imunitar**

*Frecvență necunoscută:* reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic

#### **Tulburări psihice:**

*Frecvență necunoscută:* tulburări de dispoziție

#### **Tulburări ale sistemului nervos**

*Mai puțin frecvente:* cefalee, amețeli, somnolență

*Rare:* parestezii

*Frecvență necunoscută:* convulsii, meningita aseptică (mai ales la pacienții cu afecțiuni autoimune precum LES sau colagenoze) manifestată prin rigiditatea cefei, cefalee, greață, vărsătură, febră și dezorientare (vezi și pct. 4.4).

#### **Tulburări oculare**

*Rare:* tulburări vizuale, cum ar fi încețoșarea vederii

*Foarte rare:* durere oculară, nevrită optică

#### **Tulburări acustice și vestibulare**

*Rare:* tinitus

#### **Tulburări cardiace**

*Frecvență necunoscută:* insuficiență cardiacă

#### **Tulburări vasculare**

*Frecvență necunoscută:* hipertensiune arterială

#### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**



*Rare:* crize de astm bronșic, agravarea astmului bronșic

*Frecvență necunoscută:* bronhospasm (în special la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acidul acetilsalicilic), rinite

### **Tulburări gastro-intestinale**

*Foarte frecvente:* greață, vărsături

*Frecvente:* diaree, constipație, gastrită

*Rare:* stomatită, colită, ulcer gastro-duodenal

*Frecvență necunoscută:* hemoragie gastro-intestinală (melenă, hematemeză, rectoragii), perforație gastro-intestinală

### **Tulburări hepatobiliare**

*Rare:* creșterea transaminazelor hepatice, hepatită, icter

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Mai puțin frecvente:* erupții cutanate tranzitorii, prurit

*Frecvență necunoscută:* reacții de hipersensibilitate, purpură, angioedem, alopecie, urticarie, agravarea urticariei cronice, dermatită exfoliativă, dermatoze buloase (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)

### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

*Frecvență necunoscută:* insuficiență renală acută, nefrită tubulo-interstițială, sindrom nefritic

### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

*Frecvente:* indurație la locul injectării, edem, durere la locul injectării

Datele din studiile clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doză mare și pe perioade lungi de timp) poate fi asociată cu un risc crescut pentru evenimente arteriale trombotice (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9. Supradozaj**

Au fost raportate cazuri de supradozaj la doze de până la 2,5 g de ketoprofen (forme orale).

### *Simptome*

Simptomele cele mai frecvente ale supradozajului la adulți sunt: cefalee, amețeli, somnolență, greață, vărsături, diaree și dureri abdominale. În timpul intoxicației severe s-au observat hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și hemoragie gastro-intestinală.

### *Tratament*

Pacientul trebuie transferat imediat la un spital cu secție de specialitate unde poate începe tratamentul simptomatic. Nu se cunoaște un antidot specific pentru ketoprofen.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene; derivați de acid propionic.  
Cod ATC: M01AE03

Ketoprofenul este un antiinflamator nesteroidian derivat de acid arilcarboxilic aparținând grupului acidului propionic, cu acțiune analgezică (periferică și centrală), antiinflamatoare, antipiretică și de inhibare de scurtă durată a funcțiilor plachetare. Proprietățile sale antiinflamatorii se realizează prin inhibarea ciclooxigenazei, cu inhibarea consecutivă a producerii de prostaglandine, leucotriene și a agregării plachetare. Are acțiuni de stabilizare a membranei lizozomale.

Ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, ketoprofenul nu vindecă boala subiacentă, acționând doar simptomatic.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

După administrare intramusculară ketoprofenul se absoarbe rapid. Concentrația maximă este de aproximativ 10 mg/l și este atinsă la aproximativ 0,5-0,75 ore după administrarea unei doze de 100 mg.

### *Distribuție*

Ketoprofenul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99%. Difuzează în lichidul sinovial și traversează bariera placentară.

### *Metabolizare*

Două procese sunt implicate în biotransformarea ketoprofenului: unul de mică importanță (hidroxilare) și unul major (conjugarea cu acid glucuronic).

Mai puțin de 1% din doza de ketoprofen administrată se regăsește neschimbată în urină, în timp ce metaboliții glucuronici se regăsesc în proporție de aproximativ 65-75%.

### *Eliminare*

Ketoprofenul este eliminat în principal pe cale renală. Eliminarea este rapidă, astfel încât 50% din doza administrată este eliminată în primele 6 ore, indiferent de calea de administrare.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,88 ore, după administrarea intramusculară.

### *Variații fiziopatologice*

În cazul vârstnicilor, absorbția ketoprofenului nu este modificată, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică și scăderea clearance-ului total fiind determinate de încetinirea metabolizării.

În cazul pacienților cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu severitatea acesteia.

## **5.3. Date preclinice de siguranță**

În studiile de toxicitate după doză unică și repetată, ketoprofenul a dus la formarea de leziuni și ulcerării ale tractului gastro-intestinal și la leziuni renale la unele specii de animale.

În câteva teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*, ketoprofenul nu a prezentat efecte semnificative. Studiile pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece nu au evidențiat un potențial carcinogen al ketoprofenului.

Studiile efectuate la diverse specii de animale nu au evidențiat nici un efect teratogen al ketoprofenului.

Dozele de peste 6 mg ketoprofen/kg și zi au dus la tulburări ale nidației și fertilității la femelele de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

Alcool etilic 96%  
Propilenglicol (E 1520)  
Alcool benzilic  
Hidroxid de sodiu  
Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, sub formă de soluții 10% (m/V), pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2. Incompatibilități**

Nu se recomandă amestecul Ketoprofen Rompharm cu soluții injectabile ce conțin tramadol în același flacon deoarece se formează precipitate.

## **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună, prevăzute cu inel de rupere; fiecare fiolă conține 2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, prevăzute cu inel de rupere; fiecare fiolă conține 2 ml soluție injectabilă.

## **6.6. Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.,  
Str. Eroilor nr.1A, Otopeni, 075100, jud. Ilfov, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12411/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.