

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketoprofen SR Terapia 100 mg capsule cu eliberare prelungită
Ketoprofen SR Terapia 200 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ketoprofen SR Terapia 100 mg capsule cu eliberare prelungită
O capsulă cu eliberare prelungită conține ketoprofen 100 mg.
Excipient cu efect cunoscut: zahăr 24,75 mg.

Ketoprofen SR Terapia 200 mg capsule cu eliberare prelungită
O capsulă cu eliberare prelungită conține ketoprofen 200 mg.
Excipient cu efect cunoscut: zahăr 49,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită

Ketoprofen SR Terapia 100 mg capsule cu eliberare prelungită
Capsule gelatinoase tari, nr. 3, cu corp alb-opac și capac alb-opac, conținând microgranule sferice de culoare aproape albă.

Ketoprofen SR Terapia 200 mg capsule cu eliberare prelungită
Capsule gelatinoase tari, nr. 1, cu capac gri-opac și corp alb-opac, conținând microgranule sferice de culoare aproape albă.

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 pentru ameliorarea durerii în anumite sindroame dureroase.

Ketoprofenul este indicat în: poliartrita reumatoidă; artroză; spondilartropatii seronegative: spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă; gută; pseudogută; afecțiuni articulare sau peri-articulare acute (tendinite, bursite, capsulite, sinovite); spondiloză cervicală; durere lombară joasă (lumbago, sciatică); dureri posttraumatice articulare, musculare și ale țesutului conjunctiv (luxații, entorse etc.); controlul durerii și a inflamației după procedurile chirurgicale ortopedice; dismenoree.

Ketoprofen SR Terapia capsule cu eliberare prelungită reduce inflamația și durerea articulară și în consecință determină creșterea mobilității articulare și a independenței articulare. Ca și în cazul altor medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, Ketoprofen SR Terapia nu vindecă afecțiunea subiacentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza uzuală recomandată este de 100-200 mg Ketoprofen SR Terapia, o dată pe zi în funcție de severitatea simptomelor și greutatea pacientului.

Doza maximă zilnică de ketoprofen este de 200 mg.

Înainte de a iniția tratamentul cu 200 mg ketoprofen zilnic (o capsulă cu eliberare prelungită Ketoprofen SR Terapia 200 mg) 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).

Pacienți vârstnici

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

Dacă administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) este considerată necesară trebuie utilizată doza minim eficientă pe perioada cea mai scurtă de timp. Pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru apariția hemoragiilor gastro-intestinale după inițierea tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Copii și adolescenți

La copii dozajul nu este stabilit.

Medicamentul este recomandat pentru administrare orală. Capsulele cu eliberare prelungită trebuie administrate în timpul mesei sau după masă cu o cantitate suficientă de lichid.

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).

4.3 Contraindicații

Ketoprofenul este contraindicat la pacienții cu reacții de hipersensibilitate în antecedente cum sunt bronhospasm, crize de astm bronșic, rinită, angioedem, urticarie sau alte tipuri de reacții alergice la ketoprofen, acid acetilsalicilic (AAS) sau alte AINS. La acești pacienți s-au raportat reacții anafilactice severe, rar letale (vezi pct.4.8)

Ketoprofenul este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ketoprofenul este, de asemenea, contraindicat în al 3-lea trimestru de sarcină.

Ketoprofenul este contraindicat în următoarele situații:

- insuficiență cardiacă severă;
- ulcer peptic activ;
- antecedente de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală;
- diateze hemoragice;
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

Utilizarea ketoprofenului în asociere cu AINS inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxigenază 2 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Pacienții vârstnici au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), în special hemoragie gastro-intestinală și perforație cu potențial letal (vezi pct. 4.2).

Insuficiență cardiacă, renală și hepatică

La inițierea tratamentului funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, 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 (vezi pct. 4.3).

S-a raportat că AINS pot produce nefrotoxicitate sub forme variate, fapt care poate conduce la nefrită interstițială acută, sindrom nefrotic sau insuficiență renală.

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.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru ketoprofen.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ketoprofen numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Afecțiuni 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 atunci când fac tratament cu acid acetilsalicilic și/sau cu 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).

Hemoragie, ulcerație, perforație gastro-intestinală

S-au raportat în orice moment în cursul tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) hemoragii gastro-intestinale, ulcerații sau perforații, cu potențial letal, însoțite sau nu de simptome de avertizare sau de antecedente de manifestări gastro-intestinale severe.

Există câteva date epidemiologice care sugerează că ketoprofenul se asociază cu risc crescut de toxicitate severă gastro-intestinală în comparație cu alte AINS, în special în cazul tratamentului cu doze mari (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulceratie sau perforatie 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. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu doza minimă eficace. La acești pacienți este necesar un tratament cu medicamente protectoare (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni), precum și pentru pacienții care au nevoie de doze mici administrate concomitent de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care cresc riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct.4.5). Ketoprofenul nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de ulcer peptic (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colita ulcerativă, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

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.

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

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

Lupus eritematos sistemic și boală mixtă de țesut conjunctiv

La pacienți cu lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv există risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Fertilitatea la femei

Administrarea de ketoprofen, asemănător altor 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 AINS.

Reacții cutanate

La utilizarea AINS pot apărea 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.

Infecții

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

Tulburări vizuale

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

Medicamentul conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante (heparină și warfarină) și inhibitorii agregării plachetare (de exemplu ticlopidină, clopidogrel):

Risc crescut de hemoragie (vezi pct.4.4)

Dacă această asociere este necesară, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Litiu:

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

Alte AINS (incluzând inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei 2) și salicilați în doză mare:

Se recomandă evitarea utilizării concomitente a două sau mai multe AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) deoarece acest fapt poate crește riscul apariției reacțiilor adverse, în special ulcerație sau hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Metotrexat:

S-au raportat interacțiuni importante după utilizarea concomitentă de metotrexat în doză mare și AINS, inclusiv ketoprofen, din cauza scăderii ratei de eliminare a metotrexatului.

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 clearance-ului renal și desfacerea acestuia de pe proteinele plasmatice unde este legat.

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

Mifepristonă:

AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.

Pentoxifilină:

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

Medicamentele antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice):

Risc pentru reducerea efectului antihipertensiv (inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS).

Diuretice:

Risc pentru reducerea 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).

Glicozide cardiace:

AINS pot agrava insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și pot crește nivelul plasmatic al glicozidelor cardiace.

Ciclosporina:

Risc crescut de nefrotoxicitate, mai ales la pacienții vârstnici.

Corticosteroizi:

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

Antibiotice chinolone:

Studiile pe animale sugerează că AINS pot crește riscul de convulsii în asociere cu antibioticele chinolone. Pacienții care iau tratament concomitent cu AINS și chinolone au risc crescut de producere a convulsiilor.

Tacrolimus:

Posibil risc crescut de nefrotoxicitate când AINS se administrează împreună cu tacrolimus, în special la vârstnici.

Trombolitice:

Risc crescut de hemoragie

Probenecid:

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

Medicamente anti-plachetare și inhibitori selectivi de recaptarea ai serotoninei (ISRS):

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (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.

Zidovudină:

Risc crescut de toxicitate hematologică când se administrează concomitent AINS și zidovudină. Există date cu privire la un risc crescut de hemartroză și hematoame la pacienții hemofilici HIV pozitivi care primesc tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibirea 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 cardiovasculară 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. Suplimentar, au fost raportate cu incidență crescută diferite malformații, inclusiv cardiovasculare. Ketoprofenul nu trebuie administrat pe parcursul primului trimestru 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 la sfârșitul sarcinii, la:

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

În consecință, ketoprofenul 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.

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, oboselii și a tulburărilor vizuale și despre atenționarea de a nu conduce vehicule și de a folosi utilaje dacă apar aceste simptome.

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	($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
Foarte rare	($< 1/10000$)
Frecvență necunoscută	(nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile)

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul administrării ketoprofenului la adulți:

Tulburări hematologice și limfatice

- rare: anemie hemoragică, anemia cauzată de sângerări
- cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, trombocitopenie, afectarea măduvei osoase, neutropenie

Tulburări ale sistemului imunitar

- rare: reacții anafilactice (inclusiv șoc)

Tulburări psihice

- cu frecvență necunoscută: afectarea dispoziției

Tulburări ale sistemului nervos

- mai puțin frecvente: cefalee, amețeli, somnolență
- rare: paretezii
- cu frecvență necunoscută: convulsii, disgeuzie, depresie, confuzie, halucinații, vertij, stare de rău general, meningită aseptică (în special la pacienții cu boli autoimune precum lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv) cu simptome precum redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

- rare: tulburări de vedere precum vedere încețoșată (vezi pct.4.4)
- cu frecvență necunoscută: nevrită optică

Tulburări acustice și vestibulare

- rare: tinitus

Tulburări cardiace

- cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă, edeme

Tulburări vasculare

- cu frecvență necunoscută: hipertensiune arterială, vasodilatație

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- rare: astm bronșic, atac de astm bronșic
- cu frecvență necunoscută: bronhospasm (în special la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid acetilsalicilic sau alte AINS), rinită, reacții alergice non-specifice, dispnee

Tulburări gastro-intestinale

- frecvente: dispepsie, greață, durere abdominală, vărsături
- mai puțin frecvente: constipație, diaree, flatulență, gastrită
- rare: stomatită, ulcer peptic
- foarte rare: pancreatită (cazuri foarte rare de pancreatită au fost raportate cu AINS)
- cu frecvență necunoscută: exacerbarea colitei și a bolii Crohn, hemoragie și perforație gastro-intestinală, melenă, hematemeză

Hemoragia gastro-intestinală poate fi letală, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tulburări hepatobiliare

- rare: hepatită, creșterea transaminazelor, creșterea bilirubinei serice datorită hepatitei
- cu frecvență necunoscută: icter, teste hepatice anormale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit
- cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilitate, alopecie, urticarie, angioedem, erupție buloasă incluzând sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, dermatoze buloase și exfoliative (incluzând necroliză epidermică, eritem multiform), purpură

Tulburări renale și ale căilor urinare

- cu frecvență necunoscută: insuficiență renală acută, nefrită tubulo-interstițială, sindrom nefritic, teste funcționale renale anormale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- mai puțin frecvente: edeme, oboseală
- cu frecvență necunoscută: cefalee, modificarea gustului

Investigații diagnostice

- rare: creștere în greutate

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

În toate cazurile de reacții adverse severe Ketoprofen SR trebuie întrerupt.

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

Simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj la doze de până la 2,5 g ketoprofen. În majoritatea cazurilor simptomele observate au fost letargie, somnolență, greață, vărsături și durere epigastrică. Cefaleea, rareori diareea, dezorientarea, excitația, coma, amețeli, tinitus, sincopa, ocazional convulsiile pot să apară. Pot apărea și efectele adverse după supradozajul cu derivați de acid propionic, precum hipotensiune arterială, bronhospasm și hemoragie gastro-intestinală .

În caz de supradozaj semnificativ pot apărea insuficiență renală acută și afectare hepatică.

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

Tratament

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

Din cauza caracteristicilor de eliberare prelungită a acestei formulări, ketoprofenul continuă să se absoarbă la 16 ore după administrare.

În termen de o oră de la ingestie, trebuie luată în considerare administrarea de cărbune activat în încercarea de a reduce absorbția ketoprofenului cu eliberare prelungită.

Alternativ, la adulți, lavajul gastric, care vizează recuperarea peletelor care pot fi încă în stomac, trebuie luat în considerare în cazul în care pacientul se prezintă într-o oră de la ingerarea unei doze potențial toxice.

Ar trebui să fie posibil identificarea peletelor din conținutul gastric. Corectarea anomaliilor electrolitice severe poate fi necesar să fie luate în considerare.

Diureza trebuie susținută și monitorizată. Funcția renală și hepatică trebuie atent monitorizată.

Pacienții trebuie monitorizați pentru cel puțin 4 ore de la ingerarea supradozei de ketoprofen.

Convulsiile frecvente sau prelungite trebuie tratate cu diazepam intravenos.

Beneficiul decontaminării gastrice este incert.

Alte măsuri pot fi indicate de starea clinică a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01 AE03.

Mecanismul de acțiune

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

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

Antiinflamator

Acesta inhibă dezvoltarea abceselor la șobolan, la doze de 1mg/kg, eritem indus de radiații UV la cobai la doze de 6 mg/kg. Este, de asemenea, un inhibitor puternic al sintezei PGE2 și PFG2α la cobai și la preparate pulmonare umane.

Analgezic

Ketoprofen p.o. a redus în mod eficient durerea viscerală la soareci cauzată de fenil benzochinonă sau de bradikinină. S-a administrat aproximativ 6 mg/kg.

Antipiretic

Ketoprofen (2 și 6 mg/kg) a inhibat hipertermia determinată de injectarea subcutanată de drojdie de bere la șobolani și, în doze de 1mg/kg a inhibat hipertermia determinată de administrarea i.v. a vaccinului anticoagulant la iepuri.

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.

La doze de 10 mg/kg i.v. ketoprofenul nu a afectat sistemul cardiovascular, sistemul respirator, sistemul nervos central sau sistemul nervos vegetativ.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketoprofen SR Terapia este un produs cu eliberare prelungită a ketoprofenului, destinat administrării în priză unică pe zi; eliberarea este independentă de pH.

Microgranulele de ketoprofen se dispersează treptat în tractul gastro-intestinal.

Absorbție:

După administrarea orală, ketoprofenul este aproape complet absorbit din tractul gastro-intestinal, dar este metabolizat la primul pasaj hepatic.

Concentrația plasmatică maximă, de aproximativ 2,7 μg/ml, este atinsă după aproximativ 6 ore de la administrarea unei doze de 200 mg; concentrații semnificative se regăsesc și după 24 ore. Produsul nu se acumulează după administrarea repetată.

Gradul de absorbție nu este influențat de alimente.

Distribuție:

Legarea ketoprofenului de proteinele plasmatică este de 99%.

Ketoprofenul difuzează în lichidul sinovial, unde atinge concentrații mai mari decât cele plasmatică după mai mult de 4 ore de la administrarea orală.

Traversează bariera feto-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%

Excreție:

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. Formularea cu eliberare prelungită nu influențează eliminarea renală.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore.

După administrarea orală timp de 5 zile, 75 – 90% din doză este eliminată pe cale renală și 1 – 8% prin fecale.

Populații speciale:

Eliminarea ketoprofenului este scăzută la pacienții în vârstă, la care timpul de înjumătățire plasmatică este crescut.

În cazul pacienților cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu severitatea acesteia (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate subcronică și cronică, ketoprofenul a dus la formarea de leziuni și ulcerații ale tractului gastro-intestinal și la leziuni renale la unele specii animale.

În câteva teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*, ketoprofenul nu a prezentat efecte semnificative.

Studiile pe termen lung efectuate pe șobolan și șoarece nu au evidențiat un potențial carcinogen al ketoprofenului.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ketoprofen SR Terapia 100 mg capsule cu eliberare prelungită

Microgranule din zahăr și amidon de porumb, mărime 30

Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat) 2:1[Eudragit NE 30D]

Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat/clorură de trimetilamoniuetilmetacrilat) 1:2:0,1[Eudragit RS 30D],
Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat/clorură de trimetilamoniuetilmetacrilat) 1:2:0,2[Eudragit RL 30D],
Citrat de trietil
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Capsulă – capac:
Dioxid de titan (E171)
Gelatină
Capsulă – corp:
Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Ketoprofen SR Terapia 200 mg capsule cu eliberare prelungită

Microgranule din zahăr și amidon de porumb, mărime 30
Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat) 2:1[Eudragit NE 30D]
Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat/clorură de trimetilamoniuetilmetacrilat) 1:2:0,1[Eudragit RS 30D],
Copolimer (etilacrilat/metilmetacrilat/clorură de trimetilamoniuetilmetacrilat) 1:2:0,2[Eudragit RL 30D],
Citrat de trietil
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Capsulă – capac:
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Gelatină
Capsulă – corp:
Dioxid de titan (E171)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie din carton cu un blister din Al/PVC a câte 10 capsule cu eliberare prelungită.

Cutie din carton cu 3 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Strada Fabricii nr. 124

Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5061/2012/01-02

~~5062/2012/01-02~~

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017