

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rubifen 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ketoprofen 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 176 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al artritei reumatoide, artrozei, spondilitei anchilozante, afecțiuni acute articulare și peri-articulare (bursită, capsulită, sinovită, tendinită), spondilită cervicală, lombosciatică, dureri musculo-scheletice, dureri din metastazele osoase, gută, pseudogută, dismenoree, precum și controlul durerii și inflamației post-operatorii.

Rubifen este indicat la adulți și copii cu vârsta peste 15 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

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).

Adulți:

100-200 mg Rubifen o dată pe zi, în funcție de greutatea pacientului și de severitatea simptomelor. Doza maximă zilnică este 200 mg ketoprofen.

Vârstnici:

La acești pacienți crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Dacă administrarea Rubifen este necesară, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Acești pacienți trebuie monitorizați zilnic în timpul tratamentului în ceea ce privește sângerările gastro-intestinale.

Copii:

Acest medicament nu se administrează la copiii cu vârsta sub 15 ani.

Rubifen se administrează oral, de preferat după masă.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat în următoarele situații:

- hipersensibilitate la ketoprofen, la AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), la acidul acetilsalicilic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- antecedente de astm bronșic determinat de administrarea ketoprofenului sau a altor substanțe cu acțiune similară, cum sunt antiinflamatoare nesteroidiene sau acid acetilsalicilic;
- hemoragie gastro-intestinală, cerebro-vasculară sau orice altă hemoragie activă;
- ulcer peptic activ, sau antecedente de sângerare gastro-intestinală, ulcerăție sau perforație;
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă;
- insuficiență cardiacă severă, necontrolată;
- după 24 săptămâni de amenoree (5 luni complete de sarcină; vezi pct. 4.6);
- copiii cu vârsta sub 15 ani.

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).

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 (antiinflamatorii nesteroidiene) 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). Nu sunt suficiente date pentru excluderea unui asemenea risc pentru ketoprofen.

Trebuie evitată utilizarea ketoprofenului concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2.

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).

Tulburări respiratorii

Pacienții care prezintă astm asociat unei rinite cronice, unei sinuzite cronice și/sau unei polipoze nazale au risc crescut de manifestări alergice în urma administrării acidului acetil salicilic sau antiinflamatoarelor nesteroidiene, comparativ cu restul populației. Administrarea acestui medicament poate determina acutizări ale astmului bronșic sau bronhospasm, în special la pacienții cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic.

Tulburări digestive

Ketoprofenul se va administra cu prudență pacienților cu antecedente gastro-intestinale (ulcer gastro-intestinal, colită ulcerativă, boală Crohn).

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerăția și perforația: Sângerarea gastro-intestinală, ulcerăția și perforația, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și poate surveni în orice moment al

tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau pe fondul unor antecedente personale de evenimente gastrointestinale.

Există un risc relativ crescut la pacienții vârstnici, debilitați, cu tulburări ale funcției plachetare sau în cazul asocierii unui tratament anticoagulant sau antiagregant. În cazul apariției hemoragiei gastro-intestinale sau a ulcerului, întrerupeți imediat tratamentul cu ketoprofen. Administrarea ketoprofenului se va face cu precauție și în cazul hemoragiilor cerebrale.

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).

La pacienții cu istoric de boală ulceroasă, mai ales dacă a fost complicată cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici, riscul de sângerări gastro-intestinale, ulcerării sau perforații gastro-intestinale este mai mare la creșterea dozelor de AINS. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente, care au o probabilitate mai mare de a crește riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5), trebuie luat în considerare tratamentul asociat cu medicamente protectoare (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni).

Reacții cutanate:

Foarte rar, au fost raportate reacții cutanate grave, unele dintre ele cu potențial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindroame, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, în timpul tratamentului cu AINS (vezi pct. 4.8). Incidența acestor reacții adverse pare a fi mai importantă la începutul tratamentului, în majoritatea cazurilor apar în prima lună de tratament. Tratamentul cu ketoprofen trebuie întrerupt la apariția erupțiilor cutanate, leziunilor la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Infecții

Similar altor AINS, ketoprofenul poate masca simptomele unei infecții.

Fotosensibilitate

Pacienții cu reacții de fotosensibilitate sau reacții fototoxice în antecedente trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu ketoprofen, evitându-se expunerea la radiații ultraviolete.

Monitorizarea diurezei

La începutul tratamentului cu ketoprofen este necesară monitorizarea volumului diurezei și a funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă, hepatică sau renală, după intervenții chirurgicale majore ce implică hipovolemie și la vârstnici. La acești pacienți, administrarea ketoprofenului poate provoca scăderea fluxului sanguin renal, conducând la insuficiență renală acută.

Lupus

Dacă se administrează ketoprofen pacienților cu LES, poate crește riscul de apariție a meningitei aseptice.

Tratament de lungă durată

În cursul tratamentului de lungă durată cu ketoprofen se recomandă monitorizarea hemogramei, a funcției renale și hepatice.

Afecțiuni hepatice

La pacienții care prezintă un bilanț hepatic perturbat sau au avut în antecedente afecțiuni la nivel hepatic, se recomandă urmărirea valorilor serice ale transaminazelor.

Alte precauții

Ketoprofenul poate determina creșterea kaliemiei.

Ketoprofenul poate reduce eficacitatea dispozitivelor contraceptive intrauterine. (Vezi și pct.4.5.).

Dacă apar tulburări vizuale, administrarea ketoprofenului trebuie întreruptă.

Rubifen conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit 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

Anumite substanțe sau clase terapeutice au potențialul de a contribui la apariția hiperkaliemiei: săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitorii enzimei de conversie, AINS, heparină, ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim.

Riscul apariției hiperpotasemiei este crescut de administrarea concomitentă a substanțelor mai sus menționate. Administrarea ketoprofenului cu aceste produse necesită monitorizarea strictă a stării clinice și paraclinice a pacientului.

Asocieri nerecomandate:

- alte AINS (inclusiv salicilați la doze mari): risc crescut de ulcer gastro-intestinal și hemoragie (datorită efectului sinergic);
- anticoagulante orale: risc crescut de hemoragie (datorită inhibării funcțiilor plachetare și lezării mucoasei gastro-duodenale de către AINS). Dacă această asociere nu poate fi evitată, se impune monitorizare clinică și paraclinică atentă;
- heparine: risc crescut de hemoragie (datorită inhibării funcțiilor plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale de către AINS). Dacă această asociere nu poate fi evitată, se impune monitorizare clinică și paraclinică atentă;
- litiu (interacțiune descrisă pentru diclofenac, ketoprofen, indometacin, fenilbutazonă, piroxicam): creșterea concentrației plasmatică a litiului, cu posibilitatea atingerii unor valori toxice (prin diminuarea excreției renale a litiului). Concentrația plasmatică a litiului trebuie strict monitorizată, iar doza acestuia ajustată atât în timpul tratamentului asociat, cât și după întreruperea administrării de AINS;
- metotrexat (la doze ≥ 15 mg/săptămână): crește hematotoxicitatea metotrexatului (datorită reducerii clearance-lui renal al metotrexatului de către AINS în general și prin deplasarea metotrexatului de pe proteinele plasmatică de către AINS). Metotrexatul trebuie administrat la interval de cel puțin 12 ore înaintea sau după încetarea tratamentului cu ketoprofen;
- ticlopidină: risc crescut de hemoragie (datorită efectului sinergic de inhibare a funcțiilor plachetare). Dacă această asociere nu poate fi evitată, se impune monitorizare clinică și paraclinică atentă (inclusiv a timpului de sângerare).
- pemetrexed (la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, clearance-ul creatininei între 45 ml/min și 80 ml/min): risc major de toxicitate cu pemetrexed (scăderea clearance-ului renal al pemetrexed de către AINS).

Asocieri care necesită precauție:

- diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, antagonști ai receptorilor pentru angiotensina II: poate să apară insuficiență renală acută la pacienți deshidratați (filtrare glomerulară redusă datorită scăderii sintezei renale de prostaglandine); efectul antihipertensiv este redus. La începutul tratamentului, pacienții vor fi hidratați și va fi monitorizată funcția renală;
- metotrexat (doze < 15 mg/săptămână): creșterea hematotoxicității metotrexatului (datorită scăderii clearance-ului renal al metotrexatului de către AINS în general și a deplasării metotrexatului de pe proteinele plasmatică). Monitorizarea săptămânală a hemogramei este recomandată în timpul primelor săptămâni de tratament asociat.

O supraveghere mai atentă este necesară în cazul apariției oricărei disfuncții renale (chiar moderate) și în cazul pacienților în vârstă;

- pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Este necesară supravegherea clinică și a timpului de sângerare;
- zidovudină: creșterea efectului toxic asupra liniei eritrocitare (efect asupra reticulocitelor), cu apariția unei anemii severe după 8 zile de la începerea tratamentului cu AINS. Se recomandă hemograma completă și determinarea numărului de reticulocite după 8 – 15 zile de la începerea tratamentului cu AINS.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

- beta-blocante adrenergice (prin extrapolarea datelor pentru indometacin): reducerea efectului antihipertensiv (prin inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS);
- ciclosporină, tacrolimus: risc nefrototoxic, îndeosebi la pacienții în vârstă;
- dispozitiv intrauterin contraceptiv: există o posibilitate controversată privind scăderea eficacității dispozitivului intrauterin;
- trombolitice: risc hemoragic crescut.
- acid acetilsalicilic la doze antiagregante (de 50 mg-375 mg pe zi, luat în una sau mai multe doze):

creșterea riscului de hemoragie digestivă și de apariție a ulcerului.

- corticosteroizi: risc crescut de ulceratii gastrointestinale sau sângerări (vezi pct. 4.4).
- Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): risc crescut de sângerări gastro-intestinale (vezi pct. 4.4.)
- Deferasirox: creșterea riscului ulcerogen și hemoragii digestive.
- Probenecid: administrarea concomitentă de probenecid poate reduce semnificativ clearance-ul plasmatic al ketoprofenului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea de ketoprofen în primul trimestru de sarcină poate determina apariția de malformații fetale.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat nici un fel de efecte teratogene. În absența efectelor teratogene la animal, nu sunt de așteptat efecte malformative la om. Pe baza datelor actuale, substanțele responsabile de malformații la om s-au dovedit a fi teratogene la animale, în studii bine conduse, la două specii.

La om nu au fost raportate malformații specifice legate de administrarea în primul trimestru de sarcină. Totuși, sunt necesare studii epidemiologice suplimentare pentru a confirma absența oricărui risc.

Toxicitate fetală și neonatală: administrarea în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină.

Această toxicitate implică toate medicamentele din clasa inhibitorilor sintezei de prostaglandine.

Administrarea acestora în cursul trimestrului 2 și 3 de sarcină expune la:

- afectarea funcției renale *in utero*, care poate fi observată după 12 săptămâni de amenoree (apariția diurezei fetale): oligohidramnios (în general reversibil după întreruperea tratamentului) sau chiar anamnios, mai ales după expunere prelungită
- la naștere, insuficiență renală (reversibilă sau nu) poate persista, mai ales după expunere tardivă și prelungită (cu risc de hiperkaliemie severă, tardiv instalată)
- risc de afectare cardiopulmonară: închidere parțială sau totală a canalului arterial *in utero*. Aceasta poate să apară din luna a 5-a și poate determina insuficiență cardiacă dreaptă fetală sau neonatală sau chiar moarte fetală in utero.

Administrarea medicamentului în timpul travaliului crește riscul închiderii canalului (puțin reversibilă). Acest efect este prezent chiar și după o administrare ocazională.

- risc de prelungire a timpului de sângerare la mamă și copil

În consecință:

- până la 12 săptămâni de amenoree, ketoprofenul se va administra numai dacă este strict necesar.
- între 12 și 14 săptămâni de amenoree (între debutul diurezei fetale și 5 luni complete): tratamentul pe termen scurt va fi prescris numai dacă este strict necesar. Tratamentul pe termen lung este nerecomandat.
- după 24 săptămâni de amenoree (5 luni complete): orice administrare ocazională este contraindicată (vezi pct. 4.3). Orice administrare accidentală după 24 de luni de amenoree (5 luni complete) impune monitorizare renală și cardiacă fetală și/sau neonatală, în funcție de durata expunerii. Durata monitorizării va depinde de timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Alăptarea

AINS se excretă în laptele matern; ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea acestora femeilor care alăptează.

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

Pacienții trebuie avertizați despre posibila apariție a amețelilor, vertijului, somnolenței, convulsiilor sau a tulburărilor vizuale. Dacă apar astfel de simptome pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma tratamentului cu ketoprofen, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100$ - $<1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000$ - $<1/100$), rare ($>1/10000$ - $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$, inclusiv cazurile izolate).

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).

Tulburări hematologice și limfatice

- trombocitopenie, anemie prin hemoragie cronică, rare cazuri de leucopenie și posibil, agranulocitoză.

Tulburări ale sistemului imunitar

- foarte rar: edem Quinke și șoc anafilactic,
- erupții, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, posibila apariție a unei crize de astm bronșic sau a bronhospasmului, în special la pacienții alergici la acidul acetilsalicilic și alte AINS.

Tulburări ale sistemului nervos

- frecvent: cefalee, agitație, (insomnie, anxietate, coșmaruri), amețeli, somnolență, sincopă, semne și simptome de inhibare a sistemului nervos central (somnolență, fatigabilitate, indispoziție, depresie, tulburări de concentrare).
- foarte frecvent: amnezie, confuzie, migrenă, parestezii, astenie, slăbiciune, vertij.
- foarte rar: convulsii.

Tulburări oculare

- mai puțin frecvent: conjunctivită, durere, sângerări la nivelul retinei, modificări de pigmentație pot de asemeni să apară (la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Tulburări acustice și vestibulare

- frecvent: tinitus (la 1 până la 3% dintre pacienți)
- mai puțin frecvent: tulburări de auz.

Tulburări cardiace

- mai puțin frecvent: tahicardia, palpitații, insuficiență cardiacă congestivă, durerile toracice (pot apărea la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Tulburări vasculare

- mai puțin frecvent: hipertensiunea arterială sau hipotensiunea arterială posturală (pot apărea la mai puțin de 1% dintre pacienți), vasodilatație. Mai pot apărea edeme.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- astm bronșic, acutizarea astmului bronșic, bronhospasm sau dispnee, (în special la pacienții sensibili la acid acetilsalicilic sau alte antireumatice nesteroidiene.

Tulburări hepatobiliare

- creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor;
Rar: hepatită.

Tulburări gastro-intestinale

- antiinflamatoarele nesteroidiene, incluzând ketoprofenul au un efect agresiv asupra mucoasei gastrice, ca urmare a inhibării neselective a ciclooxigenazei, în special COX-1 care protejează mucoasa gastrică. Acest grup de medicamente inhibă sinteza prostaglandinelor, de aceea pot determina iritație la nivelul mucoasei gastrice și ulcer gastric. Au fost raportate tulburări gastro-intestinale ca greață, diaree, constipație, disconfort gastro-intestinal și durere abdominală, flatulență, vărsături, anorexie, creșterea apetitului alimentar, gastrite, stomatite, xerostomie, sialoree, pancreatită și, mai rar, colite. La doze de 200 mg pe zi pe cale orală, ketoprofenul accentuează sângerările oculte 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.

- mai puțin frecvent: ulcerul peptic, sângerările gastrointestinale sau perforația (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți). În timpul tratamentului prelungit, ulcerul peptic apare la mai mult de 1% dintre pacienți.

- foarte frecvent: dispepsie; este cea mai frecventă reacție adversă (apare la 12% dintre pacienți).

La pacienții cu tratament cronic cu AINS, pot apărea oricând efecte adverse severe (ulcer peptic, sângerări gastro-intestinale cu perforație), fără semne sau simptome de atenționare.

Tulburări hepatobiliare

- mai puțin frecvent: au fost raportate disfuncții hepatice, hepatite, icter (la mai puțin de 1% dintre pacienți). Dacă apar simptome de disfuncție hepatică severă, tratamentul cu ketoprofen trebuie întrerupt.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- frecvent: exantem (la 1 până la 3% dintre pacienți), prurit, urticarie, eritem, angioedem, eczeme și alopecie.

-mai puțin frecvent: eritem polimorf, dermatită exfoliativă, fotosensibilitate sau fotodermatite, erupții cutanate buloase (sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell).

Tulburări renale și ale căilor urinare

- au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută, mai ales în caz de antecedente de afectare renală și/sau hipovolemie, nefrită interstițială, sindrom nefrotic și disfuncții renale în timpul tratamentului cu acest produs. Reacțiile adverse sunt mai frecvente la pacienții ce primesc concomitent diuretice (8% din cazuri). În cazul monoterapiei cu ketoprofen, reacțiile adverse apar la 3% dintre pacienți. Semnele și simptomele în cadrul acestor reacții adverse apar la 1-3% din cazuri.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- mai puțin frecvent: menometroragia.

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

La adulți, principalele semne de supradozaj sunt cefalee, amețeală, somnolență, greață, vărsături, hematemeză, melenă, diaree, dureri abdominale, pierderea conștienței, deprimare respiratorie, convulsii, insuficiență renală.

În caz de intoxicație gravă s-au raportat hipotensiune arterială, deprimare respiratorie.

Pacientul trebuie transferat imediat într-o unitate specializată unde se va institui tratament simptomatic.

Lavajul gastric și administrarea de cărbune activ pot limita absorbția ketoprofenului. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H₂, inhibitori ai pompei de protoni și prostaglandine poate ameliora tulburările gastrointestinale.
Nu există antidot specific.

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 analgezică periferică și centrală
- acțiune antipiretică
- acțiune antiinflamatorie
- acțiune inhibitorie de scurtă durată a agregării plachetare.

Toate aceste proprietăți sunt legate de inhibarea sintezei de prostaglandine.

S-a dovedit faptul că ketoprofenul are un efect inhibitor asupra sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor prin inhibarea enzimelor din grupul ciclooxigenazelor (cel puțin două izo-enzime: ciclooxigenaza-1 (COX-1) și ciclooxigenaza 2 (COX-2) care catalizează sinteza prostaglandinelor din ciclul acidului arahidonic.

Ketoprofenul stabilizează membrana lizozomală atât in vitro cât și in vivo, la concentrații mari are efect inhibitor asupra sintezei leukotrienelor in vitro și prezintă acțiune antibradikininică.

Mecanismul acțiunii antipiretice a ketoprofenului nu este complet elucidat, probabil inhibă sinteza prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central (cel mai probabil la nivelul hipotalamusului).

În mai multe modele experimentale ketoprofenul, ca și alte AINS, a dovedit că are acțiune analgezică centrală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ketoprofenul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal. În urma administrării orale a 100 mg ketoprofen, valorile maxime ale concentrației plasmatice (10,4 μg/ml) sunt atinse în decurs de 1,22 ore. Biodisponibilitatea, în cazul administrării pe cale orală a 50 mg ketoprofen, este de 90% și crește linear odată cu creșterea dozei. Ketoprofenul este prezent sub formă de amestec racemic; profilurile farmacocinetice ale celor 2 enantiomeri sunt similare.

Distribuție

Ketoprofenul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90%, mai ales de albumine. Volumul aparent de distribuție este de 0,1-0,2 l/kg. Ketoprofenul este distribuit în lichidul sinovial. Valorile concentrațiilor plasmatice determinate după 3 ore de la administrarea a 100 mg ketoprofen sunt de aproximativ 3 μg/ml, iar cele din lichidul sinovial de 1,5 mg/ml. După 9 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 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 plasmatică la starea de echilibru ale ketoprofenului sunt atinse în decurs de 24 ore de la începerea tratamentului. La vârstnici valoarea concentrației plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă după 8,7 ore și a fost de 6,3 µg/ml.

Traversează bariera feto-placentară și hematoencefalică.

Metabolizare și eliminare

Ketoprofenul este metabolizat intens, mai ales la nivelul enzimelor microzomale. 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 intense timpul de înjumătățire prin eliminare este de 2 ore. Ketoprofenul este excretat în urină în proporție de 70-80%, mai ales sub forma metabolitului glucuronidat (peste 90%). Aproximativ 10% din doza administrată este excretată în scaun. La pacienții cu insuficiență renală, eliminarea ketoprofenului este întârziată iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit cu 1 oră. La pacienții cu insuficiență hepatică, ketoprofenul se acumulează în țesuturi. Metabolizarea și eliminarea medicamentului par să fie mai reduse la vârstnici. Acest aspect este semnificativ din punct de vedere clinic doar la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doză unică

La șoareci, DL50 a ketoprofenului, după administrare orală, este de 360 mg/kg, la șobolani de 160 mg/kg iar la cobai de 1300 mg/kg. DL50 a ketoprofenului este mai mare de câteva ori decât cea a indometacinei.

Toxicitate după doze repetate

La șobolani, au fost administrate timp de 4 săptămâni doze de 2 mg, 6 mg sau 18 mg ketoprofen/kg. 10% dintre animalele cărora li s-a administrat 18 mg ketoprofen/kg au murit în intervalul de timp dintre ziua 6 și ziua 30; la unii șobolani a fost observată prezența ulcerului gastric. În urma administrării la câini a fost observată, în urma administrării acestei doze, doar prezența ulcerului gastric, iar toate animalele au supraviețuit. Spre deosebire de cele prezentate anterior, în cazul administrării dozei de 6 mg indometacină/kg procentul de animale care au murit a fost de 50%, iar în cazul administrării dozei de 18 mg indometacină/kg, acesta a fost de 100%.

În urma efectuării la șobolani a unui studiu cu durată de 6 luni, în care au fost administrate pe cale orală doze de 3 mg, 6 mg și 9 mg ketoprofen/kg. După 8 săptămâni, au murit 53% dintre masculii cărora li s-au administrat 6 mg ketoprofen/kg, precum și 67% dintre masculii și 20% dintre femelele cărora li s-au administrat 9 mg ketoprofen/kg. La animalele cărora li s-au administrat doza de 9 mg ketoprofen/mg au fost observate scăderea proteinemiei și hepato-splenomegalie. La animalele care au supraviețuit nu au fost observate modificări patologice semnificative.

Carcinogeneză, mutageneză și afectarea funcției de reproducere

Studiile de toxicitate a administrării cronice la șoareci (doze de până la 32 mg ketoprofen/kg și zi) au evidențiat absența potențialului carcinogen al ketoprofenului. Efectuarea testului Ames a evidențiat lipsa potențialului mutagen al ketoprofenului. Ketoprofenul administrat la masculii de șobolan (doze de până la 9 mg ketoprofen/kg și zi) nu a avut vreun efect semnificativ asupra fertilității. La femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze de 6 mg sau 9 mg ketoprofen/kg și zi a fost observată o scădere a numărului locurilor de nidare.

La masculii de șobolan și câine a fost observată inhibarea spermatogenezei. La câini și babuini a fost observată scăderea greutatei testiculelor.

Teratogenitate

Studiile de teratogenitate a ketoprofenului administrat la șoareci, în doze de până la 12 mg ketoprofen/kg și zi și la șobolani, în doze de până la 9 mg ketoprofen/kg și zi nu au evidențiat efecte teratogene sau embriotoxice.

În studii separate efectuate la iepuri, dozele cu efect maternotoxic au fost asociate cu embriotoxicitate dar nu cu teratogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K₃₀
Stearat de magneziu

Film: Opadry II 85F 28751:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3000
Talc

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7719/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2015