



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rubifen 100 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ketoprofen 100 mg.

Conține lactoză monohidrat.

Cantitatea de lactoză monohidrat este de 176 mg/comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate biconvexe, cu diametrul de 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

-Tratamentul simptomatic al artritei reumatoide, osteoartritei, spondilitei ankilozante, afecțiuni acute articulare și peri-articulare (bursită, capsulită, sinovită, tendinită), spondilită cervicală, lombosciatică, dureri musculo-scheletice, gută, dismenoree, precum și controlul durerii și inflamației post-chirurgie ortopedică.

Rubifen reduce durerile articulare și inflamațiile și facilitează creșterea mobilității și independența funcțională. Asemeni altor medicamente antiinflamatorii, Rubifen nu tratează însă, boala de bază.

4.2. Doze și mod de administrare

Adulți:

100-200 mg Rubifen o dată pe zi, în funcție de greutatea pacientului și de severitatea simptomelor. Doza maximă zilnică este 200 mg. Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

Vârstnici:

La acești pacienți crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Dacă administrarea Rubifen este necesară, se va utiliza 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 se poate administra doar pacienților peste 15 ani.

Rubifen se va administra oral, de preferabil după masă.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat în următoarele situații:

- după 24 săptămâni de amenoree (5 luni complete de sarcină; vezi pct. 4.6),
- hipersensibilitate la ketoprofen, la AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), la acidul acetilsalicilic sau la oricare dintre excipienții medicamentului,
- antecedente de astm bronșic produs de administrarea de ketoprofen sau de alte substanțe cu acțiune similară, cum ar fi alte antiinflamatoare nesteroidiene,
- hemoragie gastro-intestinală, cerebro-vasculară sau orice altă hemoragie activă,
- ulcer peptic activ, sau antecedente de sângerare gastrointestinală, ulcerăție sau perforație,
- sindrom dispeptic cronic,
- insuficiență hepatică severă,
- insuficiență renală severă,
- insuficiență cardiacă severă, necontrolată,

- copii 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 și cap 4.2. Doze și mod de administrare)

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.

Utilizarea de Rubifen concomitent cu AINS inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi minimalizate utilizând cea mai mică doză eficientă pentru durata cea mai scurtă necesară controlării simptomelor.

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență ridicată de reacții adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale sau perforații care pot fi letale. (vezi pct. 4.2)

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).

Astm

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.

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerația și perforația:

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerația sau 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.

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 sângerări gastrointestinale, ulcerații sau perforații este mai mare odată cu mărirea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă acesta este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3.) și la pacienții vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai scăzută doză disponibilă. Terapia combinată cu agenți protectori (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru acești pacienți, și de asemenea pentru pacienții care necesită concomitent acid acetilsalicilic doză scăzută sau alte medicamente care probabil măresc riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5.)

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special dacă sunt vârstnici, trebuie să anunțe orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerare gastro-intestinală), în special în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții care primesc medicație concomitentă care poate mări riscul de ulcerații sau sângerări, cum ar fi corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante, cum ar fi warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5.).

Atunci când se produce sângerare gastro-intestinală sau ulcerații la pacienții tratați cu Rubifen, tratamentul trebuie întrerupt.

Patologie digestivă în antecedente

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boli gastrointestinale (colită ulcerosă, boala Crohn), deoarece acestea pot fi agravate (vezi pct. 4.8.)

Administrarea ketoprofenului se va face cu precauție și în cazul hemoragiilor cerebrale.

Reacții cutanate:

Foarte rar, au fost raportate reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliza 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 Rubifen trebuie întrerupt la apariția de erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Infecții

Ca și alte AINS, ketoprofenul poate masca simptomele unei infecții.

Fotosensibilitate

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

Monitorizarea diurezei

La începutul tratamentului cu Rubifen 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 prelungit

În cursul tratamentului prelungit cu ketoprofen este recomandată 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 nivelului transaminazelor serice.

Alte precauții

Rubifen poate determina creșterea nivelului potasiului seric.

Rubifen poate reduce eficacitatea dispozitivelor contraceptive intrauterine. (Vezi și cap. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Dacă apar tulburări vizuale, administrarea de Rubifen trebuie întreruptă.

La vârstnici, timpul de înjumătățire al AINS este prelungit, de aceea este necesară reducerea dozelor.

Copii cu vârsta mai mică de 15 ani: nu există studii controlate referitoare la utilizarea ketoprofenului sub această vârstă.

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

Legate de riscul de hiperpotasemie:

Anumite medicamente sau clase terapeutice pot favoriza apariția hiperkaliemiei: săruri de potasiu, diuretice hiperkaliemice, inhibitori ai enzimei de conversie, inhibitori ai angiotensinei II, AINS, heparine ne-fracționate sau cu greutate moleculară mică, ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim. Apariția hiperkaliemiei poate depinde și de prezența factorilor asociați. Riscul este crescut în cazul asocierii cu medicamentele de mai sus.

Legate de activitatea antiplachetară:

Datorită acțiunii lor antiplachetare, mai multe medicamente sunt implicate în acest tip de interacțiune: acidul acetilsalicilic și AINS, ticlopidina, clopidogrelul, tirofibanul, eptifibatida și abciximabul, iloprostul.

Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum ar fi warfarina. (vezi pct. 4.4.)

Medicamente antiagregante placehtare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRC): risc mărit de sângerări gastrointestinale (vezi pct. 4.4.)

Corticosteroizi: risc mărit de ulcerații gastrointestinale sau sângerări (vezi pct. 4.4.)

Dacă glicozidele cardiace, sunt administrate concomitent cu ketoprofenul, toxicitatea acestor substanțe este crescută datorită reducerii excreției. Efectul mifepristonei poate fi scăzut dacă este utilizat concomitent cu antireumatice nesteroidiene. Antireumaticele nesteroidiene nu trebuie administrate timp de 8 până la 12 zile după utilizarea mifepristonei.

Administrarea concomitentă de ketoprofen cu următoarele medicamente necesită o strictă monitorizare clinică și paraclinică a pacientului.

Asocieri nerecomandate:

- alte AINS (inclusiv acidul acetilsalicilic în doze mari): risc crescut de ulcere și sângerări gastrointestinale prin synergism de sumă.

- anticoagulante orale: risc crescut de sângerare datorită anticoagulantelor orale (inhibarea funcției plachetare și agresiune asupra mucoasei gastro-duodenale de către AINS).

Dacă asocierea nu poate fi evitată se recomandă atentă monitorizare clinică și paraclinică.

- heparină la doze curative sau la pacienții vârstnici: risc crescut de sângerare (inhibarea funcției plachetare și agresiune asupra mucoasei gastro-duodenale de către AINS).

Dacă asocierea nu poate fi evitată se recomandă atentă monitorizare clinică. AINS nu trebuie administrate pentru mai mult de câteva zile.

- litiu: creșterea nivelului plasmatic de litiu, posibilitatea atingerii nivelelor toxice prin scăderea excreției renale a litiului. Dacă asocierea nu poate fi evitată se va monitoriza cu atenție nivelul plasmatic al litiului și se va ajusta doza de litiu în timpul administrării concomitente și după întreruperea administrării de AINS.

- metotrexat (în doze mari, ≥ 15 mg/săptămână): creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului renal de către agenții antiinflamatori în general și deplasarea metotrexatului de pe situsul lui de legare de proteine de către AINS. Se va lăsa un interval de cel puțin 12 ore între întreruperea sau inițierea tratamentului cu ketoprofen și administrarea de metotrexat.

Asocieri ce impun prudență:

- diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și ai angiotensinei II: insuficiență renală acută la pacienții cu risc (pacienți vârstnici și/sau deshidratați) prin scăderea filtrării glomerulare (inhibiția sintezei prostaglandinelor de către AINS). Asocierea poate determina scăderea efectului antihipertensiv. Se va hidrata pacientul și se va monitoriza funcția renală la începutul terapiei.

Ketoprofenul reduce efectul diureticelor și antihipertensivelor.

- metotrexat (în doze mici, ≤ 15 mg/săptămână): creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului renal de către agenții antiinflamatori în general și deplasarea metotrexatului de pe situsul lui de legare de proteine de către AINS. Se va efectua număratoarea celulelor sanguine săptămânal, în cursul primelor săptămâni de tratament asociat. Monitorizarea va fi mai atentă în caz de insuficiență renală chiar și moderată, ca și în cazul vârstnicilor.

- ketoprofenul crește efectul antidiabeticelor orale și anumitor anticonvulsivante (fenitoină).

Asocieri care trebuie luate în considerare:

- alți antiagreganți plachetari (abciximab, eptifibatidă, clopidogrel, iloprost, ticlopidină și tirofiban), heparină în doze profilactice: risc crescut de hemoragie.

- alte medicamente care induc hiperkaliemie: (săruri de potasiu, diuretice hiperkaliemice, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, inhibitori ai angiotensinei II, alte AINS, heparine nefracționate sau cu greutate moleculară mică, ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim): risc de hiperkaliemie.

- beta-blocante: (prin extrapolare, de la indometacin): efect antihipertensiv redus (inhibiția prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS).

- ciclosporină: risc de efecte nefrotoxice cumulative, mai ales la vârstnici.

- dispozitive intrauterine: posibilitatea scăderii eficacității, aspect controversat.

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

- în utero, care poate fi observată după 12 săptămâni de amenoree (apariția diurezei fetale), oligoamnios (în general reversibil după întreruperea tratamentului) sau chiar deficit de lichid amniotic, 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 în 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, Rubifen 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, deci, ca o 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. Se recomandă să nu se conducă vehicule și să nu se folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

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).

Tulburări hematologice și limfatice:

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

Tulburări ale sistemului imunitar:

- foarte rare cazuri de edem Quinke și șoc anafilactic,
- erupții, rash, prurit, urticarie, posibila apariție a unei crize de astm bronșic sau a bronhospasmului, mai ales 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 inhibiție a sistemului nervos central (somnolență, fatigabilitate, indispoziție, depresie, tulburări de concentrare).
- foarte frecvent: amnezie, confuzie, migrenă, paretezii, astenie, slăbiciune, vertij.
- foarte rar: convulsii.

Tulburări oculare:

- mai puțin frecvent: conjunctivită, durere, sângerări la nivelul retinei, modificări de pigmentație pot de asemenea 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, palpitațiile, insuficiența cardiacă congestivă, durerile toracice (pot apărea la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Tulburări vasculare

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

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

Tulburări hepatobiliare:

- creșteri ale transaminazelor, rare cazuri de hepatită.

Tulburări gastro-intestinale:

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

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, exeme și alopecie.

-mai puțin frecvent: eritem multiform, 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 sâmului.

- mai puțin frecvent: menometroragia.

4.9 Supradozaj

La adulți, principalele semne de supradozaj sunt cefaleea, amețeala, somnolența, greața, vărsăturile, hematemeza, melenă, diareea, durerile abdominale, pierderea conștienței, depresie 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
Cod ATC: M01A E03

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

Are următoarele proprietăți:

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

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

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

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

Toxicitatea dozei unice

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.

Toxicitatea dozelor 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 indometacin/kg procentul de animale care au murit a fost de 50%, iar în cazul administrării dozei de 18 mg indometacin/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-a 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 greutateii 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

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5. Natura și conținutul ambalajului

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

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1 Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6393/2006/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: 23.12.2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2013

