

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie
Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: ketoprofen 100 mg per ampul.
Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: ketoprofen 200 mg per capsule

Hulpstoffen met bekend effect:

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: bevat 50mg/2ml benzylalcohol
Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: bevat 57,2mg suikerbolletjes

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: gebruiksklare ampullen voor intramusculair gebruik.

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: wit/roze capsules met verlengde afgifte met blauwe afdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Ketoprofen is aangewezen voor de symptomatische behandeling van:

- reumatoïde artritis
- inflammatoire opstoten van artrose (coxartrose, gonartrose, spondylartrose,...)
- musculoskeletale aandoeningen en gewrichtsstoornissen zoals tendinitis, verstuiking
- pijn zoals tandpijn, hoofdpijn en primaire dysmenorroe

De injecteerbare vorm wordt voorgeschreven in bijzonder ernstige gevallen, in gevallen waarbij er een zeer snelle werking wenselijk is of als er geen andere farmaceutische vorm mag toegediend worden aan de patiënt.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Dosering

- **Anti-inflammatoire dosering**

De aanbevolen startdosis is 150 tot 200 mg/dag in aparte dosissen. Eens de onderhoudsdosis werd bepaald (gewoonlijk 100 tot 200 mg/dag), mag men proberen om de patiënt over te schakelen op een schema tweemaal per dag. Men kan ook overwegen om over te schakelen op de toedieningsvorm eenmaal per dag aan dezelfde dosering. De aanbevolen maximale dagdosis is 200 mg.

- **Aanpak van pijn en primaire dysmenorroe**

De gebruikelijke aanbevolen dosis is 25 tot 50 mg, om de 6 tot 8 uur indien nodig. De totale dagdosis mag niet meer dan 200 mg bedragen.

Behandelingsduur :

Vooral bij patiënten van de derde leeftijd moeten langdurige behandelingen vermeden worden nadat de symptomen verdwenen of verlicht zijn.

In geval van artrose moet de behandeling beperkt worden tot de perioden van inflammatoire opstoten en ze mag niet langer dan 15 dagen duren.

Bejaarden : het is aanbevolen om de laagste dosis te gebruiken. Aangezien het risico van nevenwerkingen toeneemt in functie van de leeftijd (trager metabolisme, hypo-albuminemie, verminderde nierfunctie), moet ketoprofen met grotere omzichtigheid gebruikt worden in de geriatrie. De aanbevolen maximale dagdosis bij bejaarden is 100 mg.

Nierinsufficiëntie :

In geval van nierinsufficiëntie en bij bejaarden die een nierfunctiestoornis vertonen, moet de begindosis verlaagd worden en mag de minimale aanbevolen dosis niet overschreden worden.

Leverinsufficiëntie :

Patiënten die leverinsufficiëntie vertonen, moeten bijzonder opgevolgd worden en moeten behandeld worden met de minimale aanbevolen dosis.

Pediatrische patiënten :

De veiligheid en de efficiëntie van ketoprofen werden niet bepaald bij kinderen.

Wijze van toediening

Orale weg :

Rofenid 200mg Long Acting : De inname gebeurt gewoonlijk tijdens een maaltijd.

De dagdosis is 1 capsule **Rofenid 200 mg Long Acting** al naargelang het gewicht van de patiënt en de te behandelen symptomatologie.

Parenterale weg :

Intramusculaire weg : de gebruiksklare **Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie** wordt toegediend via intramusculaire weg in de aanbevolen dagdosis, meestal verdeeld over twee injecties.

4.3. Contra-indicaties

Geldt voor vaste vormen en IM

Ketoprofen is tegenaangewezen bij patiënten die een antecedent hebben van overgevoeligheidsreacties zoals bronchospasme, astma-aanvallen, rinitis, urticaria of andere allergie-achtige reacties op ketoprofen, ASZ of NSAIDs.

Bij dergelijke patiënten werden ernstige, zelden fatale, anafylactische reacties gerapporteerd (zie rubriek 4.8). *(dit laatste geldt alleen voor vaste vormen)*.

Ketoprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ketoprofen is ook gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Ketoprofen is ook tegenaangewezen in de volgende gevallen:

- Ernstige hartinsufficiëntie
- Actief peptisch ulcus of voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie *(dit laatste geldt alleen voor vaste vormen)*.
- hemorragische diathese
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige nierinsufficiëntie

Geldt alleen voor IM

Ketoprofen is gecontra-indiceerd bij cerebrovasculaire bloedingen of andere actieve bloedingen.

Ketoprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met bloedingsstoornissen of aanhoudende anticoagulatie therapie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**Geldt voor formuleringen die suiker (sucrose) bevatten**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase –isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Geldt voor vaste vormen en IM**WAARSCHUWINGEN**

Ongewenste effecten kunnen geminimaliseerd worden door de minimaal effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die vereist is om de symptomen te controleren.

- Gastro-intestinale reacties

Voorzorg moet aanbevolen worden bij patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie en/of bloeding kunnen verhogen, zoals nicorandil of orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-reuptake inhibitoren of plaatjesaggregatieremmers zoals aspirine (Zie rubriek 4.5).

Het concomitant gebruik van ketoprofen en NSAIDs (inclusief cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren) moet vermeden worden.

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: GI bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kan zijn, werd gerapporteerd met alle NSAIDs op om het even welk moment tijdens de behandeling, met of zonder alarmsymptomen of een antecedent van ernstige GI fenomenen.

Sommige epidemiologische gegevens suggereren dat ketoprofen geassocieerd kan zijn met een hoog risico op ernstige gastro-intestinale toxiciteit, in vergelijking met sommige andere NSAIDs, in het bijzonder in hoge dosissen (zie ook rubriek 4.3).

Het risico op GI bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere dosissen van NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten met de laagste beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompinhibitoren) moet overwogen worden bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig lage dosissen aspirine nodig hebben, of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie verder en 4.5).

Vooraf oudere patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit moeten ongebruikelijke abdominale symptomen melden (vooral gastro-intestinale bloeding) vooral in het begin van de behandeling.

Bejaarden: Bejaarden hebben een hogere frequentie van bijwerkingen op NSAIDs, in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen en perforatie die fataal kunnen zijn.

Wanneer bij patiënten die ketoprofen krijgen een gastro-intestinale bloeding optreedt, moet de behandeling worden gestaakt.

- Huidreacties

Ernstige huidreacties waarvan sommige fataal zijn, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gerapporteerd in associatie met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen in het begin van de behandeling; de reacties beginnen meestal tijdens de eerste behandelingsmaand. Ketoprofen moet stopgezet worden bij het eerste optreden van huiduitslag, slijmvliesletsels of enig ander teken van overgevoeligheid.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Rofenid kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Rofenid wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

- Cardiovasculaire reacties

Gegevens van klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral in hoge dosissen en bij langdurige behandeling) kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico van arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om voor ketoprofen dergelijk risico uit te sluiten.

Zoals bij alle NSAIDs moet bijzondere voorzorg in acht genomen worden bij de behandeling van patiënten met bestaande ongecontroleerde hypertensie, congestieve hartinsufficiëntie, bewezen ischemisch hartlijden, perifere arterieel lijden, en/of cerebrovasculair lijden, alsook vooraleer er een langdurige behandeling wordt opgestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculair lijden (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Een verhoogd risico op arteriële trombotische complicaties werd gemeld bij patiënten behandeld met NSAID's (buiten aspirine) voor perioperatieve pijn in de context van bypass-operatie van de kransslagaders (coronary artery bypass surgery, CABG).

VOORZORGEN

NSAIDs moeten met voorzorg toegediend worden aan patiënten met een antecedent van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien hun aandoening kan verergerd zijn (zie rubriek 4.8).

In het begin van de behandeling moet de nierfunctie nauwgezet opgevolgd worden bij patiënten met hartinsufficiëntie, cirrose en nefrose, bij patiënten die diuretica krijgen, bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij bejaarden. Bij deze patiënten kan de toediening van ketoprofen aanleiding geven tot een afname van de nierdoorbloeding als gevolg van de inhibitie van de prostaglandinesynthese en leiden tot nierdecompensatie.

Voorzorg is vereist bij patiënten met een antecedent van hypertensie en/of lichte tot matige congestieve hartinsufficiëntie aangezien vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID.

Er is melding gemaakt van een verhoogd risico op atriumfibrillatie in verband met het gebruik van NSAID's.

Hyperkaliëmie kan, voornamelijk bij patiënten met onderliggende diabetes, nierfalen en/of bij gelijktijdige behandeling met hyperkaliëmiestimulerende middelen, optreden (zie rubriek 4.5). Onder deze omstandigheden moeten de kaliumgehalten steeds gecontroleerd worden.

Bij patiënten met abnormale leverfunctietesten of met een antecedent van leverlijden, moeten de transaminasespiegels regelmatig gecontroleerd worden, in het bijzonder tijdens een langdurige behandeling.

Er werden zeldzame gevallen van geelzucht en hepatitis beschreven met ketoprofen. (*dit laatste geldt alleen voor vaste vormen*).

Het gebruik van NSAIDs kan de vrouwelijke fertiliteit verstoren en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een onderzoek voor infertiliteit ondergaan, moet de stopzetting van het NSAID overwogen worden.

Patiënten met astma in combinatie met chronische rinitis, chronische sinusitis en/of nasale polypose hebben een hoger risico van aspirine- en/of NSAID-allergie dan de rest van de bevolking. De toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasmen veroorzaken, vooral bij personen die allergisch zijn voor aspirine of NSAIDs (zie rubriek 4.3).

Geldt enkel voor vaste vormen:

Als er gezichtsstoornissen zoals een wazig zicht optreden, moet de behandeling stopgezet worden.

Geldt alleen voor IM

- Risico van gastro-intestinale bloeding: het relatieve risico verhoogt bij personen met een laag lichaamsgewicht. Wanneer een gastro-intestinale bloeding of ulcus optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- Bij een langdurige behandeling moeten bloedtellingen en lever-en nierfunctietests worden uitgevoerd.

- Hyperkaliëmie:

Hyperkaliëmie bevordert door diabetes of een concomitante behandeling met kaliumsparende middelen (zie Interacties).

Onder deze omstandigheden moeten de kaliumwaarden regelmatig worden gecontroleerd.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geldt voor vaste vormen en IM

Niet aanbevolen geneesmiddelenassociaties

Andere NSAIDs (met inbegrip van cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren) en salicylaten in hoge dosissen: Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding.

Anticoagulantia:

Verhoogd risico op bloeding.

- Heparine
- Vitamine K antagonisten (zoals warfarine)
- Plaatjesaggregatieremmers (zoals ticlopidine, clopidogrel)
- Trombine inhibitoren (zoals dabigatran)
- Directe factor Xa inhibitoren (zoals apixaban, rivaroxaban, edoxaban)

Indien een gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, moet de patiënt strikt opgevolgd worden.

Lithium:

Risico op stijging van de lithium plasmaspiegels, die soms toxische spiegels bereiken als gevolg van een verminderde renale excretie van lithium. Indien nodig, moeten de plasmaspiegels van lithium strikt opgevolgd worden en moet de dosering van lithium aangepast worden tijdens en na de behandeling met NSAID.

Methotrexaat in dosissen van meer dan 15 mg/week:

Verhoogd risico op hematologische toxiciteit van methotrexaat, in het bijzonder indien toegediend in hoge dosissen (> 15 mg/week), wat eventueel verband houdt met de verplaatsing van methotrexaat van zijn bindingsplaats aan proteïnen en met zijn verminderde nierklaring.

Wacht minstens 12 uur tussen het staken of beginnen van een behandeling met ketoprofen en de toediening van methotrexaat (*dit laatste geldt alleen voor IM*).

Sulfonylurea (= orale antidiabetica): **Rofenid** kan het hypoglycemiërend effect van deze sulfamiden doen toenemen.

Geneesmiddelenassociaties die gebruiksvoorzorgen vereisen:

Diuretica:

Patiënten en in het bijzonder gedehydrateerde patiënten die diuretica innemen, lopen een hoger risico op de ontwikkeling van nierinsufficiëntie secundair aan een verminderde nierdoorbloeding als gevolg van de inhibitie van de prostaglandinesynthese. Deze patiënten moeten gerehydrateerd worden alvorens de combinatietherapie op te starten en de nierfunctie moet opgevolgd worden als de behandeling gestart is (zie rubriek 4.4).

ACE-inhibitoren en Angiotensine-II-receptorantagonisten:

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of bejaarden) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-inhibitor of een Angiotensine-II-receptorantagonist en cyclo-oxygenase remmers leiden tot een verdere deterioratie van de nierfunctie, met inbegrip van eventuele acute nierinsufficiëntie.

Methotrexaat in dosissen van minder dan 15mg/week:

Tijdens de eerste weken van de combinatietherapie, moet het aantal bloedcellen wekelijks gecontroleerd worden. In geval van nierinsufficiëntie en bij bejaarden moet de controle frequenter gebeuren.

Bij de combinatie met sommige andere geneesmiddelen zoals anticoagulantia of hydantoinen (anti-epileptica), moet men eventueel hun dosis verlagen.

Tenofovir:

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op nierfalen.

Nicorandil:

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met nicorandil en NSAID's, bestaat een verhoogd risico op ernstige complicaties zoals gastro-intestinale zweren, perforatie en hemorragie (zie rubriek 4.4).

Hartglycosiden:

Er werd geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen ketoprofen en digoxine. Voorzichtigheid is echter geboden, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien NSAID's de nierfunctie kunnen verminderen waardoor de renale klaring van hartglycosiden kan afnemen.

Ciclosporine: een verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Tacrolimus: een verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Geneesmiddelenassociaties die in acht moeten genomen worden:

Antihypertensiva (bèta-blokkers, angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, diuretica):

Risico op een verminderde antihypertensieve potentie (inhibitie van vasodilaterende prostaglandines door de NSAIDs).

Thrombolytica:

Verhoogd risico op bloedingen.

Selectieve serotonine-reuptake inhibitoren (SSRIs):

verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

Intra-uteriene contraceptiva: risico van verminderde contraceptieve efficiëntie die tot zwangerschap kan leiden.

Alcohol kan het risico op gastro-intestinale bloedingen, geassocieerd aan NSAIDs, doen toenemen.

Pentoxifylline:

Er bestaat een verhoogd risico op bloedingen. Frequentere klinische controles en controles van de bloedingstijd zijn vereist.

Geldt enkel voor vaste vormen:Geneesmiddelenassociaties die gebruiksvoorzorgen vereisen:

Geneesmiddelen en therapeutische categorieën die hyperkaliëmie kunnen bevorderen (bv. kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten, NSAID's, heparines (met een laag moleculair gewicht of niet-gefractioneerd), cyclosporine, tacrolimus en trimethoprim):

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer de bovengenoemde geneesmiddelen tegelijkertijd worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (Zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelenassociaties die in acht moeten genomen worden:Probenecid:

De gelijktijdige toediening van probenecid kan de plasmaklaring van ketoprofen aanzienlijk verminderen.

Geldt alleen voor IM

- Risico's verbonden aan hyperkaliëmie: Sommige geneesmiddelen of therapeutische categorieën kunnen hyperkaliëmie bevorderen, d.w.z. kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAIDs, heparines (met laag moleculair gewicht of niet-gefractioneerd), ciclosporine, tacrolimus en trimethoprim. Het ontstaan van hyperkaliëmie kan van de aanwezigheid van cofactoren afhangen: Dit risico neemt toe wanneer de hierboven vermelde geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

- Risico's verbonden aan het trombocytenuitremmend effect: Verschillende stoffen zijn betrokken bij interacties door hun trombocytenuitremmende effecten: tirofiban, eptifibarid, abcixiab en iloprost. Het gebruik van verschillende trombocytenuitremmers verhoogt het risico van bloedingen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een schadelijke invloed hebben op de zwangerschap en/of het embryo/de foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico van miskramen en cardiale misvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico van cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou verhogen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren resulteerde de toediening van prostaglandinesyntheseremmers in een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryofoetale letaliteit. Er is ook een verhoogde incidentie van verschillende, inclusief cardiovasculaire, misvormingen gemeld bij dieren die tijdens de organogenetische periode een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ketoprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale verminderde nierfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar bij stopzetting. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ketoprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ketoprofen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk. Antenatale controle op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ketoprofen gedurende meerdere dagen vanaf de zwangerschap in week 20. Ketoprofen moet worden stopgezet als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde zwangerschapstrimester, stellen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de foetus bloot aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdysfunctie (zie hierboven);

Ze stellen de moeder en de pasgeborene aan het einde van de zwangerschap bloot aan om:

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan optreden.
- remming van de baarmoedercontracties resulterend in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Bijgevolg is Ketoprofen tegenaangewezen tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding:

Omdat er farmacologische gegevens ontbreken, is het niet aanbevolen om ketoprofen te gebruiken bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geldt voor vaste vormen en IM

De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijke slaperigheid, duizeligheid of convulsies en het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen wanneer deze symptomen optreden.

Geldt alleen voor IM

De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijke visusstoornissen. In dit geval mogen de patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Indeling van de verwachte frequenties (*de frequenties gelden alleen voor de orale formuleringen*): Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100 tot <1/10); soms (\geq 1/1000 tot <1/100); zelden (>1/10.000 tot <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Geldt voor vaste vormen en IM

Bij volwassenen zijn de volgende bijwerkingen met ketoprofen gemeld:

	vaak	soms	zelden	niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>			hemorragische anemie	agranulocytose, trombocytopenie, beenmergfalen, hemolytische anemie, leukopenie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>				anafylactische reacties (inclusief shock)
<u>Psychische stoornissen</u>				stemmingsverandering, depressie, hallucinaties, verwardheid
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, vertigo	paresthesie (<i>geldt alleen voor vaste vormen</i>)	convulsies, dysgeusie (<i>dysgeusie geldt alleen voor vaste vormen</i>), aseptische meningitis
<u>Oogaandoeningen</u>			wazig zicht (zie rubriek 4.4)	
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>			tinnitus	
<u>Hartaandoeningen</u>				hartfalen, atriumfibrilleren
<u>Bloedvataandoeningen</u>				hypertensie, vasodilatatie (<i>vasodilatatie geldt alleen voor vaste vormen</i>), vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>			astma	bronchospasme (in het bijzonder bij patiënten die overgevoelig zijn voor ASZ en andere NSAIDs), rinitis
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	dyspepsie (<i>geldt alleen voor vaste vormen</i>), nausea, abdominale pijn (<i>abdominale pijn geldt alleen voor vaste vormen</i>), braken	constipatie, diarree, flatulentie (<i>flatulentie geldt enkel voor vaste vormen</i>), gastritis	stomatitis, gastro-duodenaal ulcus	verergering van colitis en de ziekte van Crohn (<i>geldt alleen voor vaste vormen</i>), gastro-intestinale bloeding, perforatie, pancreatitis

<u>Lever- en galaandoeningen</u>			hepatitis, stijging van de transaminasen, verhoogd serumbilirubine door leveraandoeningen	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		rash, pruritis		fotosensibiliteit, alopecia, urticaria, verergering van chronische netelroos (<i>verergering van chronische netelroos geldt alleen voor IM</i>), angio-oedeem, bulleuze dermatose met inbegrip van een syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, acute, gegeneraliseerde, exanthemateuze pustulose
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				acute nierinsufficiëntie, tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, abnormale nierfunctietests (<i>abnormale nierfunctietests geldt alleen voor vaste vormen</i>)
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		oedeem		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>				hyponatriëmie
<u>Onderzoeken</u>			gewichtstoename (<i>geldt alleen voor vaste vormen</i>)	

Gegevens van klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (vooral in hoge dosissen en bij langdurige behandeling) kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico van arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Geldt alleen voor vaste vormen

	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Geldt alleen voor IM

Maagdarmstelselaandoeningen: gastro-intestinaal ongemak, maagpijn en zeldzame gevallen van colitis

Nier- en urinewegaandoeningen:

- water-/natriumretentie met mogelijk oedeem, hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- organische nierbeschadiging die acute nierinsufficiëntie kan veroorzaken: er zijn geïsoleerde gevallen van tubulaire necrose en renale papillaire necrose gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen; zeldzame gevallen van leukopenie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Er zijn gevallen gemeld van pijn en een brandend gevoel ter hoogte van de injectieplaats.

Niet bekend: Reacties op de injectieplaats, inclusief Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndroom)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy –**OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Overdosering

Geldt alleen voor vaste vormen

Er zijn gevallen van overdosering gemeld met dosissen tot 2,5 g ketoprofen. De waargenomen symptomen waren meestal licht en beperkt tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn.

Er bestaat geen specifiek tegengif voor overdoseringen met ketoprofen. In gevallen van ernstige overdoseringen, is een maagspoeling aanbevolen en een symptomatische en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld om dehydratatie te compenseren, de urine-uitscheiding te controleren en indien aanwezig acidose te corrigeren.

Bij nierfalen kan hemodialyse nuttig zijn om het circulerende geneesmiddel te elimineren.

Geldt enkel voor IM

Bij volwassenen zijn de belangrijkste symptomen van overdosering: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid, braken, diarree en abdominale pijn. Bij ernstige intoxicatie zijn hypotensie, ademhalingsdepressie en gastro-intestinale bloeding waargenomen.

De patiënt moet onmiddellijk naar een gespecialiseerd ziekenhuis worden overgebracht waar de symptomatische behandeling kan starten.

Er bestaat geen specifiek tegengif.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: NSAIDS (propionzuurderivaten)

ATC-code: M01 AE 03

Ketoprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir arylcarboxylzuurderivaat dat behoort tot de propionzuurgroep van NSAIDs.

Ketoprofen heeft anti-inflammatoire, antipyretische eigenschappen en heeft een centrale en perifere analgetische werking.

Maar zijn werkingsmechanisme is niet volledig verklaard.

Het inhibeert prostaglandine synthetase en de plaatjesaggregatie.

Rofenid 200 mg Long Acting: de gecontroleerde vrijstelling van ketoprofen berust op een systeem van veelvoudige pellets die individueel omhuld zijn met een pH-gevoelige membraan, die de vrijstelling van ketoprofen in de maag verhindert. Voor 200 mg ketoprofen zijn er ongeveer 200 pellets nodig die in het maagdarmkanaal verspreid worden, waardoor sterke gelokaliseerde concentraties van het actief product worden vermeden.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken:

Absorptie

Ketoprofen wordt snel en volledig geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. De maximale plasmaspiegels worden bereikt binnen de 60 tot 90 minuten na orale toediening (45 tot 60 minuten na rectale toediening). Als ketoprofen wordt toegediend samen met voedsel, is de absorptiesnelheid vertraagd, wat leidt tot een vertraagde en verminderde piekconcentratie (C_{max}); maar zijn totale biologische beschikbaarheid is niet verstoord.

*Formuleringen met verlengde afgifte: indien toegediend met calorierijk voedsel, werd er een lichte afname van de biologische beschikbaarheid (13%) waargenomen.

Distributie

Het geneesmiddel is voor 99% gebonden aan plasmaproteïnen. Ketoprofen diffundeert in het synoviaal vocht en in intra-articulaire, capsulaire, synoviale en peesweefsels. Ketoprofen passeert de bloedhersenbarrière en de placentabarrière. Het plasma-eliminatiehalfleven bedraagt ongeveer 2 uur. Het distributievolume bedraagt ongeveer 7 L.

*Formuleringen met verlengde afgifte : na het plateau (5de tot 12de uur) dalen de spiegels van ketoprofen met een apparent halfleven van 3 tot 4 uur. Er werd geen accumulatie van het geneesmiddel waargenomen na herhaalde dosissen.

Biotransformatie

De biotransformatie van ketoprofen wordt gekenmerkt door twee grote processen, hydroxylatie en conjugatie met glucuronzuur; de laatste pathway is de belangrijkste bij de mens.

De excretie van ketoprofen als ongewijzigd geneesmiddel is zeer laag (minder dan 1%). Bijna al het toegediende ketoprofen wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, waarbij 65 tot 85% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden als glucuronide metaboliet.

Eliminatie

50% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine binnen de 6 uur na toediening van het geneesmiddel. Binnen de vijf dagen na de orale toediening is ongeveer 75 tot 90% van de dosis in hoofdzaak uitgescheiden via de urine. De fecale excretie is zeer gering (1 tot 8%).

Bijzondere populaties

Bejaarden

De absorptie van ketoprofen is niet gewijzigd; er is een toegenomen halfleven (3u) en een verminderde nier- en plasmaklaring.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen significante veranderingen in de plasmaklaring en het eliminatiehalfleven. Maar de ongebonden fractie is bijna verdubbeld.

Nierinsufficiëntie

Er is een verminderde nier- en plasmaklaring en een toegenomen halfleven dat gecorreleerd is met de ernst van de nierinsufficiëntie.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, op basis van conventionele studies over farmacologische veiligheid, herhaalde-dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit in verband met voortplanting en ontwikkeling, dat niet reeds is opgenomen in andere relevante rubrieken van de SPK, zie rubriek 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding en rubriek 4.8. Bijwerkingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- **Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie:**
Arginine
Citroenzuur monohydraat
Benzylalcohol
Water voor injecties.
- **Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte:**
Suikerbolletjes
Colloïdaal silicium
Shellak
Ethylcellulose
Talk per capsule met erythromycine (E127)
Titaandioxide (E171).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Gegevens niet geleverd

6.3. Houdbaarheid

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: 3 jaar

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: Bewaren bij kamertemperatuur (15-25 °C) en ter bescherming tegen licht

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: Bewaren beneden 25°C en ter bescherming tegen vocht

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: doosje met 6 ampullen.

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: doosje met 28 capsules in blisterverpakking en fles met kindveilige sluiting van 100 capsules.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie:

BE : BE132063

LU : 2009050334 – 0100748

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte in blisterverpakking:

BE : BE396487

LU : 2009050337 – 0197973

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte in fles:

BE140095

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, oplossing voor injectie: 12/07/1985

Rofenid Long Acting 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte: 20/01/1988

Datum van laatste verlenging: 04/11/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2023