RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
KETOPROFENE sale di lisina DOC 80 mg ADULTI polvere per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una bustina contiene:
Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 80 mg (equivalente a 50 mg di ketoprofene).
Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
KETOPROFENE sale di lisina DOC è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore, tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorosa, reumatismo extra-articolare, flogosi post-traumatica, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Adulti: una bustina da 80 mg (dose intera) tre volte al giorno durante i pasti.

La dose massima giornaliera è 200 mg di ketoprofene, corrispondente a 320 mg di ketoprofene sale di lisina. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg di ketoprofene, e dosi più alte non sono raccomandate (vedi anche par. 4.4).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica: KETOPROFENE sale di lisina DOC è controindicato nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 14 anni (vedere par. 4.3).

Anziani: la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere par. 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: si consiglia di instaurare la terapia al dosaggio minimo giornaliero (vedere par. 4.4).

Pazienti con leggera o *moderata insufficienza renale:* si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco.
Monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere par. 4.4).

KETOPROFENE sale di lisina DOC non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere par. 4.4).

Modo di somministrazione
Versare il contenuto di una bustina in mezzo bicchiere di acqua e mescolare.

4.3 Controindicazioni
KETOPROFENE sale di lisina DOC non deve essere somministrato nei seguenti casi:
- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti con storia di reazioni di ipersensibilità, come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS). Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state osservate in questi pazienti (vedere par. 4.8);

- ulcera peptica/emorragia attiva o storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di ulcerazione o sanguinamento);
- Precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- leucopenia o piastrinopenia;
- soggetti con disordini emostatici;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- gastrite;
- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- terzo trimestre di gravidanza;
- bambini e adolescenti di età inferiore a 14 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere par. 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di KETOPROFENE sale di lisina DOC con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.
Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere par. 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e par. 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere par. 4.5).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere par. 4.2).
I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare od epatica.
Pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa dovrebbero essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono KETOPROFENE sale di lisina DOC il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:
I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere par. 4.8).

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il ketoprofene può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche par. 4.2 e 4.3).

Reazioni cutanee:
Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere par. 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. KETOPROFENE sale di lisina DOC deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

In pazienti con funzionalità renale compromessa la somministrazione di ketoprofene deve essere effettuata con particolare cautela in considerazione dell'eliminazione essenzialmente renale del farmaco.

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici, o affetti da insufficienza renale cronica, soprattutto se anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e determinare uno scompenso renale (vedere paragrafo 4.3 controindicazioni).

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perché risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.
Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.
Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli delle transaminasi devono essere controllati periodicamente, soprattutto in caso di terapia a lungo termine.
Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari
Come per altri FANS, i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene sale di lisina, soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ketoprofene sale di lisina.

E' stato riportato un aumento del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di FANS.

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5).
In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti
KETOPROFENE sale di lisina DOC può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando KETOPROFENE sale di lisina DOC è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Somministrare con cautela nei pazienti con manifestazioni allergiche o allergia pregressa.

Patologie respiratorie
Come tutti i farmaci non steroidei l'uso di ketoprofene in pazienti con asma bronchiale o con diatesi allergica può far insorgere una crisi asmatica.

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasali hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.
La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (si veda sez. 4.3). Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi
In caso di disturbo della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

KETOPROFENE sale di lisina DOC deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

KETOPROFENE sale di lisina DOC contiene sorbitolo e sodio

- Questo medicinale contiene 1,3 g di sorbitolo per bustina. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

• **Altri FANS (compresi inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2) e alte dosi di salicilati (≥ 3 g/die):** la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.

• **Anticoagulanti (eparina e warfarin)** I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere sezione 4.4). Aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere par. 4.4).

Se la cosomministrazione non può essere evitata, il pazienti deve essere strettamente monitorato.

- **Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina, clopidogrel):** aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.

• **Litio (descritto con diversi FANS):** i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio (diminuita escrezione renale del litio), che possono raggiungere valori tossici. Questo parametro perciò richiede di essere monitorato e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con ketoprofene e con FANS.

• **Metotrexato, usato a dosi superiori di 15 mg/settimana:** aumento della tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (> 15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento dalle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antinfiammatori in generale. Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.

• **Idantoine e solfonammidi:** gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- **Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:**

alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. Sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS; eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

- **Tenofovir:** la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- **Diuretici:** i pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (si veda Sezione 4.4).

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.

• **ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:** Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati e pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento di tale funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta.

Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

• **Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:** aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antinfiammatori in generale. Eseguire il monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale, cosi come negli anziani.

• **Corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere par. 4.4).• **Pentossifillina:** aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.

• **Zidovudina:** rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.

• **Solfoniluree:** i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

• **Agenti Antipertensivi** (**beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici):** i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
• **Mifepristone:** L'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica della gravidanza.
• Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.
• **Ciclosporina e tacrolimus:** il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
• **Trombolitici:** aumento del rischio di sanguinamento.
- **Agenti anti-aggreganti e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4).

• **Probenecid:** la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica di ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; Questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.
- **Antibiotici chinolonici:** dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- **Difenilidantoina e sulfamidici:** poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- **Gemeprost:** ridotta efficacia di gemeprost
- Evitare l'assunzione di alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
L'uso del ketoprofene durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.
L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.
Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha provocato un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale.
Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il ketoprofene è usato da una donna che desidera una gravidanza o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre

il feto a:
• tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
• disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
• possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
• inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.
Di conseguenza, il ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento
Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte materno. Il Ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità
L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.
L'uso di KETOPROFENE sale di lisina DOC, così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.
La somministrazione dei FANS, così come di KETOPROFENE sale di lisina DOC dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza senso di vertigine, o convulsioni il paziente dovrebbe evitare di guidare, usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, KETOPROFENE sale di lisina DOC può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.
Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:
Molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con l'uso di ketoprofene egli adulti:

Infezioni ed infestazioni
Non nota: meningite asettica, linfangite

Patologie del sistema emolinfopoietico
Rari: anemia emorragica.

Non nota: trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica.

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: iperpotassiemia, iponatremia (vedere paragrafi 4.4. e 4.5).

Disturbi psichiatrici
Non nota: depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore, eccitabilità, insonnia. In un paziente pediatrico che aveva assunto una dose doppia rispetto a quella raccomandata nel RCP si sono manifestate anche ansia, disturbo di comportamento.

Patologie del sistema nervoso
Non comuni: cefalea, capogiri, vertigini, sonnolenza.
Rari: parestesie
Molto raro: discinesia, sincope
Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia.

Patologie dell'occhio
Rari: visione offuscata (si veda sezione 4.4.)
Molto rari: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Rari: tinnito.

Patologie cardiache
Non nota: insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, tachicardia.

Patologie vascolari
Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Molto raro: ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro: asma.
Molto raro: edema della laringe
Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso di esito fatale in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

Patologie gastrointestinali

Comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.
Non comuni: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite.
Rari: ulcera peptica, colite, stomatite.
Non nota: gastralgia, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani – vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, edema della bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua.

Patologie epatobiliari
Rari: epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comuni: eruzione cutanea, prurito.
Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, e necrolisi epidermica tossica, eritema, esantema, esantema maculo-papulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite.

Patologie renali e urinarie
Molto raro: ematuria.
Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulointerstiziale, nefrite o sindrome nefritica, sindrome nefrosica, nefrite glomerulare, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria, prova di funzione renale anormale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comuni: edema, affaticamento, edema periferico, brividi.
Molto raro: edema del volto, astenia.

Esami diagnostici
Rari: peso aumentato.
Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es infarto del miocardio o ictus) (vedere par. 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Casi di sovradosaggio sono stati riportati con dosi di ketoprofene superiori a 2,5 g. Nella maggior parte dei casi, sono stati osservati sintomi benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico e dolore addominale, cefalea, capogiri e diarrea.
In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.
Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.
Non esistono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene.
In caso di sospetto sovradosaggio massivo si raccomanda una lavanda gastrica e di istituire un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se del caso, correggere l'acidosi.

In caso di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per rimuovere il farmaco dall'organismo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori, antireumatici, non steroidei. Derivati dell'acido propionico. ATC: M01AE03.
Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).
Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.
Il meccanismo d'azione dei FANS è correlato alla riduzione della sintesi delle prostaglandine mediante inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi.
In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG 2 e PGH 2, precursori delle prostaglandine PGE 1, PGE 2, PGF 2a e PGD 2 e anche della prostaciclina PGI 2 e dei trombossani (TxA 2 e TxB 2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando una azione indiretta che andrebbe ad addizionarsi all'azione diretta.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico, correlato sia con il suo effetto antinfiammatorio sia con un effetto centrale.
Ketoprofene sale di lisina esplica una attività antipiretica senza interferire con i normali processi di termoregolazione.
Le manifestazioni flogistiche dolorose sono eliminate o attenuate favorendo la mobilita articolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Il ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità rispetto a ketoprofene acido.
La forma per uso orale permette l'assunzione del principio attivo già in soluzione acquosa e quindi porta ad un rapido incremento dei livelli plasmatici e ad un precoce raggiungimento del valore di picco.
Ciò si estrinseca, clinicamente, con una più rapida insorgenza ed una maggiore intensità dell'effetto antalgico ed antiflogistico.
Il profilo cinetico nel bambino non differisce da quello dell'adulto.
La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco nè produce accumulo.
Ketoprofene è legato per il 95-99% alle proteine plasmatiche. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica.
L'eliminazione è rapida ed essenzialmente per via renale: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. Il ketoprofene è estensivamente metabolizzato: il 60- 80% circa del prodotto somministrato per via sistemica si trova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
La DL_{50} di ketoprofene sale di lisina nel ratto e nel topo per via orale è risultata rispettivamente di 102 e 444 mg/kg, pari a 30-120 volte la dose attiva come antinfiammatorio ed analgesico nell'animale. Per via intraperitoneale la DL_{50} di ketoprofene sale di lisina è risultata di 104 e 610 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo.
Il trattamento prolungato nel ratto, nel cane e nella scimmia, con ketoprofene sale di lisina per via orale a dosi pari o superiori ai dosaggi terapeutici previsti, non ha causato la comparsa di alcun fenomeno tossico. A dosi elevate sono state riscontrate alterazioni gastrointestinali e renali, riconducibili ai noti effetti collaterali provocati nell'animale dai farmaci antinfiammatori non steroidei. In uno studio di tossicità prolungata condotto nel coniglio per via orale o rettale il ketoprofene si è dimostrato meglio tollerato quando somministrato per via rettale rispetto alla via orale. In uno studio di tollerabilità condotto nel coniglio per via intramuscolare, ketoprofene sale di lisina si è dimostrato ben tollerato.
Ketoprofene sale di lisina è risultato non mutageno nei test di genotossicità effettuati "in vitro" ed in "vivo". Studi di cancerogenesi con ketoprofene nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di effetti cancerogeni.
Per quanta riguarda la tossicità embrio-fetale e la teratogenesi del FANS nell'animale si rimanda al par. 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Sorbitolo, silice colloidale anidra, sodio cloruro, saccarina sodica, aroma menta.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Astuccio di cartone litografato contenente 30 bustine di carta/alluminio/politene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano - Italia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
KETOPROFENE sale di lisina DOC 80 mg ADULTI polvere per soluzione orale -
30 bustine - AIC 039412010.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Febbraio 2011.
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2016.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Gennaio 2023.