

KETOPROFENE sale di lisina DOC

80 mg ADULTI polvere per soluzione orale

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti: trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore, tra i quali: artrite reumatoide, sindrome dell'artrosi, artrosi dolorosa, reumatismo extra-articolare, flogosi post-traumatica, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: una bustina da 80 mg (dose intera) tre volte al giorno durante i pasti.
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 monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere par. 4.4).

Istruzioni: versare il contenuto di una bustina in mezzo bicchiere di acqua e mescolare.

4.3 Controindicazioni

Ketoprofene sale di lisina è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti con storia di reazioni di ipersensibilità, come broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, polipi nasali, orticaria, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico, a ketoprofene, acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Gravi reazioni anafilattiche, raramente fatali, sono state segnalate in questi pazienti (vedere par. 4.8);
- pazienti con ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale;
- ulcera peptica/emorragia attiva o ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più distinti episodi di accertata ulcerazione o sanguinamento);
- sospetta ulcera gastrointestinale, ulcera gastrointestinale progressiva o dispepsia cronica;
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione, conseguenti a precedente terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- asma bronchiale progressiva;
- grave insufficienza cardiaca;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale;
- gravi disfunzioni epatiche o renali;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, o pazienti soggetti a terapia anticoagulante;
- terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere par. 4.6);
- bambini e adolescenti di età inferiore a 14 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

L'uso concomitante di KETOPROFENE sale di lisina DOC con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato (vedere par. 4.5).

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.

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

Il trattamento con ketoprofene sale di lisina deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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 ed epatica.

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 emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

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).

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 cominciare 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, specialmente se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

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

In alcuni pazienti pediatrici trattati con ketoprofene sale di lisina sono state riscontrate emorragie gastrointestinali, occasionalmente anche gravi, ed ulcera (vedere par. 4.8); pertanto il prodotto va somministrato sotto stretto controllo del medico che dovrà valutare volta per volta lo schema posologico necessario.

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.

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere par. 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

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

Come per altri FANS, ketoprofene sale di lisina può mascherare i sintomi di malattie infettive. Si deve usare cautela in caso di alterazioni della funzionalità epatica, renale (vedere par. 4.2) o cardiaca, così come in presenza di altre condizioni che predispongono alla ritenzione di fluidi. In questi casi, l'uso dei FANS può provocare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di fluidi. Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perché risultano aumentato il rischio di nefrotossicità.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidemica, sono state riportate molto raramente in concomitanza 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. Il trattamento con ketoprofene sale di lisina deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (in particolare ad alte dosi e nei trattamenti a lungo termine) può essere associato con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). I dati non sono sufficienti per escludere lo stesso tipo di

rischio per ketoprofene.

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).

Precauzioni

È richiesta precauzione nella somministrazione a pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa. I FANS devono essere somministrati con cautela in pazienti con storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere par. 4.8).

All'inizio del trattamento, la funzione renale deve essere attentamente monitorata in pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, in pazienti che ricevono una terapia diuretica, in pazienti con compromissione renale cronica, in particolare se i pazienti sono anziani. In questi pazienti la somministrazione di ketoprofene può provocare una diminuzione del flusso sanguigno renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad uno scompenso renale.

L'uso di ketoprofene sale di lisina, così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi, può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ketoprofene sale di lisina dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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.

Come per tutti i 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 fatte prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Come per altri FANS, in presenza di una infezione, bisogna tenere in considerazione che le proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche di ketoprofene sale di lisina possono mascherare i sintomi del progredire dell'infezione come per esempio la febbre.

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, specialmente durante la terapia a lungo termine. Rari casi di ittero e epatite sono stati riportati con l'uso di ketoprofene.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o polipi nasali presentano un più alto rischio di allergie all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può provocare attacchi di asma o broncospasmo, soprattutto in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere par. 4.3).

Il trattamento deve essere sospeso se compaiono disturbi visivi come visione annebbiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti interazioni riguardano i FANS in generale:

Associazioni consigliate:

• **Altri FANS (compresi inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2), incluse 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) e inibitori dell'aggregazione piastrinica (es. ticlopidina, clopi dogrel):** aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale. I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. L'uso con agenti antiaggreganti può causare un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

• **Litio:** rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio (diminuita escrezione renale del litio), che possono raggiungere valori tossici. Nel caso in cui fosse necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio del litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con FANS.

• **Metotrexato, usato ad alte dosi di 15 mg/settimana o più:** aumento del rischio di tossicità ematica del metotrexato soprattutto se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana), probabilmente correlato al distacco dalle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antinfiammatori in generale.

• **Idantoni e sulfonammidi:** gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

• **Diuretici:** pazienti in terapia con diuretici, in particolare quelli disidratati, presentano un più alto rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente alla diminuzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere adeguatamente idratati prima dell'inizio della terapia concomitante e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio del trattamento (vedere par. 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi.

• **ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:** i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa 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 basse 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, così come negli anziani.

• **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.

• **Corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere par. 4.4).

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

• **Antipertensivi (beta-bloccanti, inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina, diuretici):** rischio di riduzione della potenza antipertensiva (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).

• **Ciclosporina e tacrolimus:** rischio di effetti additivi nefrotossici, soprattutto nei soggetti anziani. La nefrotossicità può essere aumentata dai FANS per effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia associata deve essere misurata la funzionalità renale.

• **Trombolitici:** aumento del rischio di sanguinamento.

• **Probenecid:** la somministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica di ketoprofene e, quindi, le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene sale di lisina possono risultare aumentate. Questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoidazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene sale di lisina.

• **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può avere effetti avversi sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di glucoschi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assolu-



to di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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 segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Pertanto ketoprofene sale di lisina non deve essere somministrato durante il primo e secondo trimestre di gravidanza se non strettamente necessario. Se ketoprofene sale di lisina è usato in donne che desiderano una gravidanza o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la durata di trattamento più breve possibile.

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 verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza ketoprofene sale di lisina è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Uso durante l'allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene sale di lisina nel latte materno. Ketoprofene sale di lisina non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il farmaco ha una ridotta o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari dovuta alla possibile insorgenza di senso di vertigine, sonnolenza o convulsioni (vedere par. 4.8). I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di insorgenza di sonnolenza, capogiri o convulsioni e di non guidare o utilizzare macchinari se compaiono questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragie gastrointestinali, ulcera gastrica e duodenale, gastrite e gastrite erosiva, con perforazione e/o emorragia gastrointestinale a volte fatale in particolare negli anziani (vedere par. 4.4). Dopo somministrazione di ketoprofene sale di lisina sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, edema della lingua, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere par. 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in seguito alla somministrazione di ketoprofene negli adulti: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia emorragica.
Molto rari: leucocitosi, linfangite, porpora, porpora trombocitopenica, leucocitopenia.
Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, insufficienza midollare, anemia aplastica ed emolitica, ipoplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari: reazioni allergiche e anafilattoidi.
Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock anafilattico).

Disturbi psichiatrici

Non nota: alterazioni dell'umore.

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: cefalea, capogiri, sonnolenza.
Rari: parestesia.
Non nota: convulsioni, disgeusia.
È stato riportato un singolo caso di tremore e ipercinesia in una paziente anziana trattata concomitantemente con un antibiotico chinolonico.

Patologie dell'occhio

Rari: visione offuscata.
Molto rari: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: tinnito.

Patologie cardiache

Molto rari: palpitazioni, tachicardia.
Non nota: insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Molto rari: ipotensione.
Non nota: ipertensione, vasodilatazione.
Eccezionalmente sono stati segnalati casi di vasculite e rossore cutaneo.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: asma.
Molto rari: dispnea, edema della laringe e laringospasmo.
Non nota: broncospasmo (in particolare in pazienti con ipersensibilità nota all'acido acetilsalicilico e ai FANS), rinite.
È stato riportato un singolo caso di insufficienza respiratoria acuta ad esito fatale in un paziente asmatico e sensibile all'aspirina.

Patologie gastroenteriche

Comuni: dispepsia, nausea, dolori addominali, vomito.
Non comuni: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite.
Rari: stomatite, ulcera peptica.
Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale e perforazione.

Patologie epatobiliari

Rari: epatite, aumento delle transaminasi, livelli sierici di bilirubina elevati a causa di disturbi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash, prurito.
Molto rari: eritema, esantema, esantema maculo-papulare, dermatite.
Non nota: reazioni di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose inclusa sindrome di Steven-Johnson, necrosi epidermica tossica, Lyell.

Patologie renali e urinarie

Molto rari: ematuria.
Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrotossica, test di funzionalità renale anormali.
È stato riportato un singolo caso di oliguria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema, affaticamento.
Molto rari: edema della bocca, edema del volto.
Sono stati riportati casi singoli di edema periferico e sincope.

Esami diagnostici

Rari: aumento di peso.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi e per periodi prolungati) può essere associato con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus; vedere par. 4.4). È stato riportato un singolo caso di ansia, allucinazioni visive, ipereccitabilità e alterazione del comportamento in un paziente pediatrico che aveva assunto una dose doppia rispetto a quella raccomandata nel RCP. I sintomi sono scomparsi spontaneamente nell'arco di 1-2 giorni.
Le reazioni avverse che hanno avuto carattere di gravità, tutte molto rare,

includono prevalentemente casi di reazioni cutanee (orticaria, eritema, esantema, angioedema), reazioni a livello gastrointestinale e a carico del tratto respiratorio (broncospasmo, dispnea, edema della laringe), nonché i casi episodici di reazioni allergiche/anafilattoidi, shock anafilattico ed edema della bocca.

Come già detto, un singolo caso di insufficienza respiratoria acuta, manifestatosi in un paziente asmatico e sensibile all'aspirina, ha avuto esito fatale. La maggior parte delle reazioni manifestatesi in pazienti allergici/asmatici e/o con ipersensibilità nota ai FANS hanno avuto carattere di gravità. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati solo occasionalmente in seguito alla somministrazione di ketoprofene: ecitabilità, insonnia, brividi, discinesia transitoria, astenia.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio sono stati riportati con dosi di ketoprofene superiori a 2,5 g. In molti casi i sintomi osservati sono stati benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico. Non ci sono antidoti specifici per l'intossicazione da ketoprofene. Nei casi di sospetto sovradosaggio massiccio, si raccomanda una lavanda gastrica e di istituire una terapia sintomatica e di supporto per compensare la disidratazione, per monitorare l'escrezione urinaria e correggere l'acidosi, se presente. In caso di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per rimuovere il medicinale dal circolo.

5. PROPRIETÀ 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, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2a} e PGD₂ e anche della prostaciclina PGI₂ e dei trombossani (TxA₂ e TxB₂). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando una azione indiretta che andrebbe ad aggiungersi 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 mobilità 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 né 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 DL₅₀ 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 DL₅₀ 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 gastroenteriche 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 quanto 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 note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 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

Febbraio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2012.

