

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo: Ketoprofene sale di lisina 320 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorose, reumatismo extra articolare, flogosi post-traumatiche, nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è: una sola capsula al giorno da assumere per via orale durante o dopo 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 (vedere paragrafo 4.4). Non superare la dose massima giornaliera.

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

La posologia deve essere attentamente stabilita prendendo in considerazione un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza epatica o renale lieve e moderata

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

In caso di insufficienza renale si raccomanda di controllare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Artrosilene 320 mg capsule rigide non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Artrosilene 320 mg capsule rigide 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;
- asma, broncospasmo, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico causati da ketoprofene o da medicinali con analogo meccanismo d'azione, per esempio acido acetilsalicilico, altri FANS e inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (vedere paragrafo 4.8);
- asma bronchiale pregressa;

- grave insufficienza cardiaca;
- gastrite;
- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di ulcerazione o emorragia);
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguenti a pregressa terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- ipoperfusione renale,
- leucopenia e piastrinopenia;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione e disordini emostatici;
- emorragia cerebrovascolare o di qualsiasi sanguinamento in atto;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 paragrafo 4.2 e le sezioni sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di Artrosilene 320 mg capsule rigide con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Reazioni gastrointestinali

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.

Nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 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 possibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo e/o segno addominale (compreso il sanguinamento gastrointestinale) anche all'inizio 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Gli anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

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 Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato il trattamento deve essere

sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). All'inizio del trattamento i pazienti sembrano essere a più alto rischio.

Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato 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.

La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei 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 ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad uno scompenso renale (vedere paragrafo 4.3).

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, Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente.

Come per altri FANS, Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato può provocare incrementi di alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti casi di ittero ed epatite (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare ed epatica.

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 il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema correlati al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS può essere

associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per escludere un rischio simile per Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

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

Si può verificare iperkaliemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5).

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere valutati periodicamente.

Infezioni

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato 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 Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato 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.

Patologie respiratorie

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

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al 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 broncospasmi, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

A causa dell'azione sul metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

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

Disturbi visivi

In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

Quando Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenare un attacco.

Non è noto che il Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato dia origine a fenomeni di assuefazione o di dipendenza.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate:

- Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 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.
- Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere

- strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
 - Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere valori tossici, per una ridotta escrezione renale. I livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato durante e dopo sospensione del trattamento con ketoprofene o altri FANS.
 - Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana: la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi, probabilmente per uno spiazzamento di legame alle proteine plasmatiche e una diminuzione della clearance renale. L'assunzione dei due medicinali deve essere distanziata di almeno 12 ore.
 - Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati; poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici, in caso di somministrazione contemporanea.

Associazioni che richiedono precauzione

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperkaliemia: 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'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato in caso di somministrazione contemporanea dei farmaci su menzionati.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: soggetti trattati con diuretici, soprattutto in caso di disidratazione, sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Si raccomandano l'idratazione prima di iniziare la terapia concomitante e lo stretto monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: la cosomministrazione con inibitori della ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati e anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale in caso di terapia congiunta.
- Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antiinfiammatori determinano una diminuzione della clearance renale del metotrexato con conseguente aumento della tossicità ematica. In caso di alterata funzione renale o di età avanzata il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.
- Corticosteroidi: la somministrazione contemporanea di FANS può aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pentossifillina: la cosomministrazione può determinare un aumento del rischio di sanguinamento: si raccomandano controlli del tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: la combinazione con FANS aumenta il rischio di tossicità sui reticolociti con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del

trattamento con i FANS. È necessario controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una settimana dopo avere iniziato il trattamento con i FANS.

- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Sono da tenere presenti eventuali interazioni anche con altri ipoglicemizzanti orali.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione

- Agenti Antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS incluso l'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 di 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: la contemporanea somministrazione con i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare e della glucuronoconiugazione pertanto è necessario un adattamento della dose di ketoprofene.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni correlati all'uso di chinolonici. I pazienti in trattamento con 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 in caso di cosomministrazione.
- Gemeprost: l'utilizzo congiunto con un FANS può ridurre l'efficacia.
- L'assunzione di alcol durante il trattamento è da evitare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato, la somministrazione di ketoprofene deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

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 %. 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 mostrato di provocare 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.

Pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non strettamente necessario.

Se il ketoprofene è usato da una donna che intende programmare 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 occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del medicinale 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 (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

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

Fertilità

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile pertanto non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di Artrosilene 320 mg capsule a rilascio prolungato, deve 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

In seguito alla somministrazione di ketoprofene possono insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni e disturbi visivi, si raccomanda di evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese

Molto comune (1/10), comune (da 1/100 a \leq 1/10), non comune (da 1/1000 a \leq 1/100), raro

(da 1/10000 a \leq 1/10000), molto raro (\leq 1/10000), 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 negli adulti:

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico				anemia emorragica		trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						iperkaliemia, iponatremia
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	stomatite, ulcera peptica		esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani - vedere paragrafo 4.4), ulcerazione della bocca, ulcera gastrica, ulcera

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
						duodenale, pirosi gastrica, perforazione duodenale, edema della bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua, fastidio addominale colite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito	esantema	orticaria, eritema	reazione di fotosensibilità, alopecia, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sindrome di Lyell, esantema maculopapulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticamento, edema	astenia	edema della faccia	edema periferico, brividi

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
zione						
Patologie del sistema nervoso			cefalea, vertigine, sonnolenza	parestesia, discinesia	,	crisi convulsiva, disgeusia, tremore, ipercinesia capogiro, sincope
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		
Patologie epatobiliari				epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata		ittero
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma		broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un paziente)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
						asmatico e sensibile all'acido acetilsalicilico), edema della laringe
Patologie renali e urinarie:						insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, sindrome nefritica, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria, prova di funzionalità renale anormale, ematuria
Disturbi psichiatrici						depressione, allucinazione, stato confusionale, umore alterato, agitazione, insonnia
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, tachicardia.

Classificazio ne per sistemi e organi MedDRA	Molt o comu ne (≥1/1 0)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000 , <1/100)	Raro (≥1/10.0 00, <1/1.00 0)	Molto raro (<1/10. 000)	Frequenza non nota
Patologie vascolari						ipertensione, vasodilatazio ne, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclast ica, ipotensione
Esami diagnostici				peso aumentat o		
Infezioni ed infestazioni						meningite asettica, linfangite

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) (vedere paragrafo 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

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati limitati a letargia, confusione, perdita di coscienza, sonnolenza, cefalea, capogiri, vertigini, nausea, vomito, dolore epigastrico, dolore addominale e diarrea.

In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi, in tal caso il paziente deve essere immediatamente trasferito in un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio da ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massiccio, si raccomanda la lavanda gastrica e si consiglia un trattamento sintomatico di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se presente, correggere l'acidosi.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei
ATC: M01AE03.

Ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità e migliore tollerabilità, soprattutto a livello gastrico, rispetto al ketoprofene acido. Svolge spiccata azione

analgesica, antiinfiammatoria ed antipiretica. Le manifestazioni flogistiche dolorose vengono annullate o attenuate favorendo la mobilità articolare. La preparazione capsule controlla la cessione del principio attivo, dall'ambiente neutro e quindi permette una duplice attività terapeutica: la prima immediata, la seconda di protrarre l'assorbimento del farmaco in un tempo più lungo, in modo da avere livelli ematici efficaci nell'uomo per circa 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito con massime concentrazioni ematiche a 60-90 minuti per via orale. Il tempo di dimezzamento è di 1-2 ore. Il ketoprofene passa nel liquido sinoviale e persiste a tassi superiori alle concentrazioni ematiche dopo la 4a ora dalla somministrazione orale. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine. Per ciò che riguarda il prodotto in forma capsule, le prove di farmacocinetica nell'uomo hanno evidenziato quanto segue:

- concentrazione massima nel plasma più bassa;
- spostamento del tempo di picco da 1-1,5 ore a 1,5-3 ore dalla somministrazione;
- aumento del tempo di permanenza a livelli ematici farmacologicamente attivi (da circa 5-6 ore a circa 18-20 ore).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico, avendo una DL_{50} che, a seconda delle vie di somministrazione, è di circa 300 mg/kg nel ratto pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio ed analgesico. Il prodotto non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena.

Per quanto riguarda la tossicità embriofetale e la teratogenesi dei FANS nell'animale si rimanda alla sezione 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dietilftalato, carbossipolimetilene, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, polimeri degli esteri dell'acido acrilico e metacrilico, talco.

Composizione capsula contenitrice:

Corpo: Titanio diossido (E171), gelatina - Testa: giallo chinolina (E104), indigotina (E132), titanio diossido (E171), gelatina.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVD/PVDC/alluminio da 10 capsule ciascuno. Astuccio di cartone contenente due blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. - Via San Martino 12 - Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022129

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31.5.1985

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 1.6.2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Artrosilene 160 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni supposta contiene:

principio attivo: ketoprofene sale di lisina mg 160

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore, tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorosa, reumatismo extra articolare, flogosi post-traumatiche, nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 1 supposta 2 volte al giorno o secondo parere medico.

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 (vedere paragrafo 4.4). Non superare la dose massima giornaliera.

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

La posologia deve essere attentamente stabilita prendendo in considerazione un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). In caso di insufficienza renale si raccomanda di controllare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Artrosilene 160 mg supposte non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Artrosilene 160 mg supposte è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Artrosilene 160 mg supposte 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;
- asma, broncospasmo, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni allergiche causate da ketoprofene o altri medicinali con analogo meccanismo d'azione, per esempio acido acetilsalicilico, altri FANS e inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (vedere paragrafo 4.8);
- asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- gastrite;

- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia);
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguenti a pregressa terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- ipoperfusione renale;
- emorragia cerebrovascolare o di qualsiasi sanguinamento in atto;
- leucopenia e piastrinopenia;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, disordini emostatici;
- gravi disturbi dell'emocoagulazione;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- età pediatrica;
- proctite o anamnesi di proctorragia;
- disturbi emorroidari o altre lesioni locali in atto o presenti nell'anamnesi recente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 paragrafo 4.2 e le sezioni sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di Artrosilene 160 mg supposte con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Reazioni gastrointestinali

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.

Nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 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 possibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo e/o segno addominale (compreso il sanguinamento gastrointestinale) anche all'inizio 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Gli anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

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 Artrosilene 160mg supposte il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). All'inizio del trattamento i pazienti sembrano essere a più alto rischio.

Artrosilene 160 mg supposte 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.

La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei 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 ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e portare uno scompenso renale (vedere paragrafo 4.3).

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, Artrosilene 160 mg supposte può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, Artrosilene 160 mg supposte può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente.

Come per tutti i FANS, Artrosilene 160 mg supposte può provocare incrementi di alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti casi di ittero ed epatite (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare od epatica.

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 il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema correlati al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per escludere un rischio simile per Artrosilene 160 mg supposte.

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

Si può verificare iperkaliemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5).

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Infezioni

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Artrosilene 160 mg supposte 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 Artrosilene 160 mg supposte 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.

Patologie respiratorie

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

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al 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 (vedere paragrafo 4.3).

A causa dell'azione sul metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Somministrare con cautela nei pazienti con manifestazioni allergiche o allergia pregressa

Disturbi visivi

In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

Artrosilene 160 mg supposte deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

Quando Artrosilene 160 mg supposte è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenare un attacco.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

- Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2) e alte dosi di salicilati (> 3g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin) e i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la

cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.

- Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere valori tossici, per una ridotta escrezione renale. I livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato durante e dopo sospensione del trattamento con ketoprofene o con altri FANS.
- Metotrexato a dosi superiori di 15 mg/settimana: la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi, probabilmente per uno spiazzamento di legame alle proteine plasmatiche e una diminuzione della clearance renale. L'assunzione dei due medicinali deve essere distanziata di almeno 12 ore.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati; poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici, in caso di somministrazione contemporanea.

Associazioni che richiedono precauzione

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperkaliemia: 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'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato in caso di somministrazione contemporanea dei farmaci su menzionati.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: soggetti trattati con diuretici, soprattutto in caso di disidratazione, sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Si raccomandano l'idratazione prima di iniziare la terapia concomitante e lo stretto monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: la cosomministrazione con inibitori della ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati e anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale in caso di terapia congiunta.
- Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antiinfiammatori determinano una diminuzione della clearance renale del metotrexato con conseguente aumento della tossicità ematica. In caso di alterata funzione renale o di età avanzata, il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.
- Corticosteroidi: la somministrazione contemporanea di FANS può aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pentossifillina: la cosomministrazione può determinare un aumento del rischio di sanguinamento: si raccomandano controlli del tempo di sanguinamento.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.

Sono da tenere presenti eventuali interazioni anche con altri ipoglicemizzanti orali.

- Zidovudina: la combinazione con FANS aumenta il rischio di tossicità sui reticulociti con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. È necessario controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticulociti una settimana e dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione

- Agenti antipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Trombolitici: la contemporanea somministrazione con i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare e della glucuronoconiugazione pertanto è necessario un adattamento della dose di ketoprofene.
- Difenilidantoina e sulfamidici: Poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici in caso di cosomministrazione.
- Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di effetti additivi nefrotossici, soprattutto nei soggetti anziani.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni correlati all'uso di chinolonici. I pazienti in trattamento con FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS incluso l'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 di gravidanza.
- Gemeprost: l'utilizzo congiunto con un FANS può ridurre l'efficacia.
- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

L'assunzione di alcol durante il trattamento è da evitare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato, la somministrazione di ketoprofene deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

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 %. 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 mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-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.

Pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non strettamente necessario.

Se il ketoprofene è usato da una donna che intende programmare 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 occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del medicinale 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 (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

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

Fertilità

L'uso dei FANS, così come di Atrosilene 160 mg supposte, può ridurre la fertilità femminile e pertanto non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di Artrosilene, deve 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

In seguito alla somministrazione di ketoprofene possono insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni e disturbi visivi, si raccomanda di evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico				anemia emorragica		trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						iperkaliemia, iponatremia
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	stomatite, ulcera peptica,		gastralgia, esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani - vedere paragrafo 4.4), ulcerazione della bocca, ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, perforazione duodenale, edema della,

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
						bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua, fastidio addominale, tenesmo rettale, feci molli, colite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito		eritema	reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, edema, esantema, sindrome di Lyell, esantema maculopapulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticamento		edema della faccia	edema periferico, brividi, astenia

Classificazi one per sistemi e organi MedDRA	Molt o com une (≥1/ 10)	Comune (≥1/100 , <1/10)	Non comune (≥1/1.00 0, <1/100)	Raro (≥1/10. 000, <1/1.00 0)	Molto raro (<1/10. 000)	Frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso			cefalea, vertigine, sonnolenz a	parestes ia		crisi convulsiva, disgeusia, tremore, discinesia, ipercinesia capogiro sincope
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragraf o 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchi o e del labirinto				tinnito		
Patologie epatobiliari				epatite, transami nasi aumenta te, bilirubina ematica aumenta ta		ittero
Patologie respiratorie , toraciche e mediastinic he				asma		broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'acido acetilsalicilico), edema della laringe

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie:						insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, sindrome nefritica, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria, prova di funzionalità renale anormale, ematuria
Disturbi psichiatrici						depressione, allucinazione, stato confusionale, umore alterato, agitazione, insonnia
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari						ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica), ipotensione
Esami diagnostici				peso aumentato		
Infezioni ed infestazioni						meningite asettica, linfangite

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) (vedere paragrafo 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

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati limitati a letargia, confusione, perdita di coscienza, sonnolenza, cefalea, capogiri, vertigini, nausea, vomito, dolore epigastrico, dolore addominale e diarrea.

In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi, in tal caso il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio da ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massiccio, si raccomanda la lavanda gastrica e si consiglia un trattamento sintomatico di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se presente, correggere l'acidosi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei

ATC: M01AE03.

Ketoprofene sale di lisina è un farmaco dotato di attività antiflogistica, analgesica ed antipiretica.

Ketoprofene sale di lisina, al pari di ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dell'acido arachidonico, alla stabilizzazione della membrana lisosomiale con inibizione della liberazione enzimatica, all'attività antibradichinina e all'attività antiaggregante piastrinica, fattori questi che giocano un ruolo importante nella patogenesi dei fenomeni infiammatori.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico sia in correlazione all'azione antiinfiammatoria esplicita sui processi flogistici, sia per effetto centrale.

Ketoprofene sale di lisina esplica attività antipiretica senza peraltro interferire con i normali processi di termoregolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina è rapidamente assorbito in 45-60 minuti per via rettale. Il livello sierico massimo viene raggiunto dopo 1-2 ore. La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco, né produce accumulo. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine. Ketoprofene è legato per il 95% alle proteine sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche eseguite sul principio attivo hanno dimostrato la bassa tossicità di ketoprofene sale di lisina. La DL₅₀, a seconda delle vie di somministrazione, è in media di 300 mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico. Il prodotto non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota un'azione cancerogena.

Per quanto riguarda la tossicità embriofetale e la teratogenesi dei FANS nell'animale si rimanda alla sezione 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceridi semisintetici

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valve in alluminio politenato, racchiuse in astuccio da 10 supposte

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Milano, Via San Martino 12

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13.6.1979

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 1.6.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene

Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 160 mg (corrispondenti a 100 mg di ketoprofene)

Eccipienti con effetto noto: sodio idrossido.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle esacerbazioni acute dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrosi (quali coxartrosi e gonartrosi), spondilite anchilosante, condizioni periarticolari quali periartriti scapolo-omerali, tendiniti e tenosinoviti, capsuliti e borsiti, dolori lombari di origine muscoloscheletrica, sciatica, gotta acuta. Controllo del dolore post-operatorio. Trattamento del dolore neoplastico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 160-320 mg di ketoprofene sale di lisina (corrispondenti a 100-200 mg di ketoprofene) pari a 1-2 fiale per via intramuscolare o endovenosa.

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 (vedere paragrafo 4.4). Non superare la dose massima giornaliera.

L'impiego del farmaco per via endovenosa è consentito solo negli Ospedali o Case di Cura.

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

Popolazioni speciali

Anziani

La posologia deve essere attentamente stabilita prendendo in considerazione un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

In caso di insufficienza renale si raccomanda di controllare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Bambini

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile è controindicato nei bambini (vedere

paragrafo 4.3).

Durata del trattamento

Si raccomanda di non utilizzare la terapia iniettiva per più di tre giorni, passati i quali è opportuno instaurare una terapia orale o rettale.

4.3 Controindicazioni

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile 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;
- asma, broncospasmo, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico causate da ketoprofene o da medicinali con analogo meccanismo d'azione per esempio acido acetilsalicilico, altri FANS e inibitori della ciclo-ossigenasi 2) (vedere paragrafo 4.8);
- asma bronchiale pregressa;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- grave insufficienza cardiaca;
- gastrite
- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia)
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- grave insufficienza renale
- ipoperfusione renale;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- leucopenia e piastrinopenia;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, disordini emostatici, emorragia;
- emorragia cerebrovascolare o di qualsiasi sanguinamento in atto.
- terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 paragrafo 4.2 e le sezioni sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Reazioni gastrointestinali

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. Nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 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 possibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo e/o segno addominale (compreso il sanguinamento gastrointestinale) anche all'inizio 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Gli anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

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 Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

Per la gravità degli effetti gastrointestinali, la sintomatologia gastrica deve essere accuratamente monitorata.

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). All'inizio del trattamento i pazienti sembrano essere a più alto rischio.

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile 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.

La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei 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 ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e portare a uno scompenso renale (vedere paragrafo 4.3).

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, Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con valori della funzionalità epatica anormali o con una storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente.

Come per altri FANS, Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile può provocare incrementi di alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti casi di ittero ed epatite (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare od epatica.

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 il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema correlati al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per escludere un rischio simile per Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile.

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

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

Infezioni

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile 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 Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile 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.

Patologie respiratorie

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

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al 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 broncospasmi, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

A causa dell'azione sul metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

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

Disturbi visivi

In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezione del tessuto connettivo misto.

Quando Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenare un attacco.

Iperkaliemia

Si raccomanda di monitorare la kaliemia in pazienti affetti da diabete o in trattamento concomitante con risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

In caso di dolore grave, l'impiego del ketoprofene per via endovenosa può essere combinato con derivati della morfina.

Non è noto che il Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile dia origine a fenomeni di assuefazione o di dipendenza.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

- Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 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. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la co-somministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere valori tossici, per una ridotta escrezione renale. I livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato durante e dopo

sospensione del trattamento con ketoprofene o altri FANS.

- Metotrexato a dosi superiori di 15 mg/settimana: la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi probabilmente per uno spiazzamento di legame alle proteine plasmatiche e una diminuzione della clearance renale. L'assunzione dei due medicinali deve essere distanziata di almeno 12 ore.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati; poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici, in caso di somministrazione contemporanea.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperkaliemia: 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'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato in caso di somministrazione contemporanea dei farmaci su menzionati.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: soggetti trattati con diuretici soprattutto in caso di disidratazione, sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Si raccomandano l'idratazione prima di iniziare la terapia concomitante e lo stretto monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: la cosomministrazione con inibitori della ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati e anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale in caso di terapia congiunta.
- Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antiinfiammatori determinano una diminuzione della clearance renale del metotrexato con conseguente aumento della tossicità ematica. In caso di alterata funzione renale o di età avanzata il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.
- Corticosteroidi: la somministrazione contemporanea di FANS può aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pentossifillina: la cosomministrazione può determinare un aumento del rischio di sanguinamento: si raccomandano controlli del tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: la combinazione con FANS aumenta il rischio di tossicità sui reticolociti con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con FANS. È necessario controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una settimana dopo avere iniziato il trattamento con i FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Sono da

tenere presenti eventuali interazioni anche con altri ipoglicemizzanti orali.

- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

- Agenti antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta, con conseguente gravidanza.
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS incluso l'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 di gravidanza.
- Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni correlati all'uso di chinolonici. I pazienti in trattamento con FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Agenti antiaggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Trombolitici (tirofiban, eptifibarid, abciximab e iloprost): la contemporanea somministrazione con i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Probenecid: la co-somministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare e della glucuronoconiugazione pertanto è necessario un adattamento della dose di ketoprofene.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici in caso di cosomministrazione.
- Gemeprost: l'utilizzo congiunto con un FANS può ridurre l'efficacia.

L'assunzione di alcol durante il trattamento è da evitare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato, la somministrazione di ketoprofene deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

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 %. 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 mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-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.

Pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non strettamente necessario.

Se il ketoprofene è usato da una donna che intende programmare 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 occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del medicinale 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 (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

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

Fertilità

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile pertanto non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile, deve 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

In seguito alla somministrazione di ketoprofene possono insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni e disturbi visivi, si raccomanda di evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune (1/10), comune (da 1/100 a $\leq 1/10$), non comune (da 1/1000 a $\leq 1/100$), raro

(da 1/10000 a $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10000$), 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 negli adulti:

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico				anemia emorragica		trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						iperkaliemia, iponatremia
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	stomatite, ulcera peptica		esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani - vedere paragrafo

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
						4.4), ulcerazione della bocca, ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, perforazione duodenale, edema della bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua, fastidio addominale colite, pirosi gastrica, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito			reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatiti bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, edema, eczema,

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
						esantema, sindrome di Lyell, esantema maculopapulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite, eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticamento, dolore al sito di iniezione, inclusa <i>embolia cutis medicamentosa</i> (sindrome di Nicolau) sono stati riportati dopo iniezione intramuscolo		edema della faccia	edema periferico, brividi, astenia, piressia, ascesso nel sito di iniezione dopo iniezione intramuscolo, stravasamento in sede di somministrazione (dopo applicazione del medicinale per ionoforesi), ustione in sede di applicazione (dopo applicazione del medicinale per ionoforesi), sensazione di bruciore (reazione locale al sito di infusione)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso			cefalea, vertigine, sonnolenza	parestesia		crisi convulsiva, disgeusia, ipoestesia, tremore, discinesia, ipercinesia, capogiro, sincope
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		
Patologie epatobiliari				epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata		ittero
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma		broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
						paziente asmatico e sensibile all'acido acetilsalicilico), edema della laringe
Patologie renali e urinarie:						insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, sindrome nefritica, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria, pollachiuria, prova di funzionalità renale anormale, ematuria
Disturbi psichiatrici						depressione, allucinazione, stato confusionale, umore alterato, agitazione, insonnia

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, bradicardia, tachicardia
Patologie vascolari						ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica, ipotensione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						osteoartrite
Esami diagnostici				peso aumentato		
Infezioni ed infestazioni						meningite asettica, linfangite

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) (vedere paragrafo 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

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati limitati a letargia, confusione, perdita di coscienza, sonnolenza, cefalea, capogiri, vertigini, nausea, vomito, diarrea, dolore epigastrico, dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi, in tal caso il paziente deve essere trasferito immediatamente in un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico. Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio da ketoprofene. In caso di sospetto

sovradosaggio massiccio, si raccomanda la lavanda gastrica e si consiglia un trattamento sintomatico di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se presente, correggere l'acidosi.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per rimuovere il farmaco in circolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei
ATC: M01AE03.

Ketoprofene sale di lisina è un farmaco dotato di attività antiflogistica, analgesica ed antipiretica (160 mg di ketoprofene sale di lisina corrispondono a 100 mg di ketoprofene acido).

Ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità e migliore tollerabilità, specie a livello gastrico, rispetto al ketoprofene acido.

Ketoprofene sale di lisina, al pari di ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, alla stabilizzazione della membrana lisosomiale con inibizione della liberazione enzimatica, all'attività antibradichinina e all'attività antiaggregante piastrinica, fattori questi che giocano un ruolo importante nella patogenesi dei fenomeni infiammatori del tessuto connettivo.

L'azione antiflogistica si esplica anche a livello vascolare; infatti ketoprofene sale di lisina è in grado di inibire l'aumento della permeabilità capillare tracheale indotto, in vivo, da bradichinina.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico sia in correlazione all'azione antiinfiammatoria esplicita sui processi flogistici, sia per effetto centrale.

Ketoprofene sale di lisina esplica un'attività antipiretica senza peraltro interferire con i normali processi di termoregolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito. La massima concentrazione ematica, dopo somministrazione di Artrosilene, viene raggiunta a 15-60 minuti per via intramuscolare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1.5 h. Dopo somministrazioni ripetute di ketoprofene non sono stati evidenziati fenomeni di accumulo.

Il ketoprofene è altamente legato alle proteine plasmatiche: 95%-99% (principalmente all'albumina).

I valori di clearance plasmatica si aggirano da 0.06 a 0.08 L/kg/h e il volume di distribuzione è di 0,1-0,4 L/kg.

Il ketoprofene viene estensivamente metabolizzato dagli enzimi microsomiali epatici, per la maggior parte mediante coniugazione e solo in parte minore con idrossilazione. I prodotti di tale metabolismo appaiono essere farmacologicamente inattivi. L'eliminazione è rapida ed avviene essenzialmente per via renale. Il 60-80% di una dose di Artrosilene viene escreta nelle urine come metabolita glucuronato in 24 ore.

Dopo somministrazione di ketoprofene sono stati riscontrati livelli del farmaco nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono ulteriori informazioni, derivanti dai dati non clinici, di rilevante importanza per il medico, che non siano già state riportate nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale pronto uso in vetro ambrato classe I. Confezione: 6 fiale pronto uso da 2 ml in vaschette di materiale plastico ricoperte da un pelabile in PET accoppiato a PE metallizzato impermeabile alla luce, che permette di estrarre la singola fiala mantenendo le altre protette dalla luce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

Prima della somministrazione, i farmaci iniettabili devono essere controllati per escludere la presenza di particelle in sospensione o di altre alterazioni dell'aspetto normale che possano rendere il prodotto non idoneo all'utilizzazione.

La soluzione deve essere iniettata immediatamente dopo l'apertura; eventuali residui devono essere eliminati.

Le iniezioni devono essere eseguite nel rigoroso rispetto delle norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

Aprire le fiale secondo l'apposita linea di prerottura. Iniettare immediatamente dopo l'aspirazione della soluzione nella siringa.

L'uso in fleboclisi è risultato compatibile con fisiologica, fruttosio (levulosio) 10% in acqua, glucosio (destrosio) 5% in fisiologica, glucosio (destrosio) 10% in acqua, Ringer acetato, Ringer lattato (Hartmann), soluzione colloidale di destrano a basso p.m. (40000) in fisiologica o in soluzione glucosata 5%.

Soluzioni acquose di ketoprofene sale di lisina sono utilizzabili in sede di trattamento fisioterapico (ionoforesi, mesoterapia). In caso di trattamento per ionoforesi, il medicinale va applicato al polo negativo.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022170

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23.4.1996

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 1.6.2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Artrosilene 5% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 50 mg di Ketoprofene sale di lisina

Eccipienti con effetti noti:

ogni grammo di gel contiene 1 mg di metile para-idrossibenzoato, 50 mg di alcool etilico 96°, 2 mg di lavanda nerolene (contenente benzil salicilato, citronellolo, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliiale, linalolo).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

A seconda delle dimensioni della zona da trattare, applicare Artrosilene 5% gel 2-3 volte al giorno o secondo prescrizione medica, massaggiando delicatamente per favorirne l'assorbimento. In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato al polo negativo. Durata del trattamento - il farmaco viene impiegato per patologie sia acute che croniche per periodi che vanno da pochi giorni fino a 3-4 settimane.

4.3 Controindicazioni

Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Storia di ipersensibilità ad uno degli eccipienti.

Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione.

Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi.

Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Cambiamenti patologici della pelle quali eczema o acne o in infezioni della pelle o ferite aperte.

Terzo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.6).

Il prodotto è inoltre controindicato durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Artrosilene 5% gel deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati casi isolati di reazioni avverse sistemiche con

interessamento renale.

Artrosilene 5% gel non deve essere utilizzato con bendaggi occlusivi.

Artrosilene 5% gel non deve essere applicato su piaghe o ferite aperte, ma solo sulla pelle intatta.

Evitare il contatto con gli occhi o con membrane mucose.

Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene.

Al fine di evitare qualsiasi rischio di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.

Non si deve eccedere la durata raccomandata del trattamento per il rischio di sviluppare dermatiti da contatto e reazioni di fotosensibilità che aumentano nel tempo.

Pazienti asmatici, con riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali hanno un rischio più elevato di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La sicurezza e l'efficacia di Artrosilene 5% gel nei bambini non è stata dimostrata.

Soluzioni acquose di ketoprofene sale di lisina sono utilizzabili in sede di trattamento fisioterapico (ionoforesi, sonoforesi, laserterapia).

In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato al polo negativo.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene metile para-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene 50 mg di alcol (etanolo) in ogni grammo di gel.

Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

Nei neonati (neonati prematuri e a termine), alte concentrazioni di etanolo possono causare gravi reazioni locali e tossicità sistemica a causa dell'assorbimento significativo attraverso la pelle immatura (specialmente sotto l'occlusione).

Questo medicinale contiene l'aroma lavanda nerolene, a sua volta contenente benzil salicilato, citronello, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliaceo, linalolo che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene negli studi di biodisponibilità risulti improbabile una interazione con altri farmaci assunti per via topica o sistemica, poiché le concentrazioni sieriche in seguito alla somministrazione cutanea sono basse, nei trattamenti ad alte dosi e protratti nel tempo si tenga presente la possibilità di competizione tra ketoprofene assorbito ed altri farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche. E' opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati clinici associati all'utilizzo di formulazioni topiche di Artrosilene durante la gravidanza. Nonostante la minore esposizione sistemica rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica di Artrosilene raggiunta in seguito alla somministrazione topica possa essere nociva per un embrione/feto.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Artrosilene non deve essere utilizzato, se non strettamente necessario. Laddove venga utilizzato, deve essere somministrata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico di inibitori della sintesi delle prostaglandine, tra cui Artrosilene, può indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza possono verificarsi un prolungamento del tempo di sanguinamento della madre e del neonato e il travaglio può essere ritardato. Di conseguenza, Artrosilene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

Non ci sono dati disponibili sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. Il ketoprofene non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazioni e per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Disturbi del Sistema Immunitario						shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazioni e di bruciore.	reazione di fotosensibilità, orticaria. Casi di reazioni avverse più gravi come eczema bolloso o flitennulare che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate si sono verificati		

				raramente.		
Patologie renali ed urinarie					casi di aggravamento di insufficienza renale pregressa	

Qualora compaia qualsiasi altro effetto indesiderato comunicarlo al medico o al farmacista.

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

Il sovradosaggio è poco probabile che venga causato dalla somministrazione cutanea. Se accidentalmente ingerito, Artrosilene 5% gel può causare reazioni avverse sistemiche che dipendono dalla quantità ingerita. Tuttavia, se dovessero presentarsi, il trattamento dovrebbe essere sintomatico e di supporto in accordo con il sovradosaggio di antiflogistici orali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Antinfiammatorio non steroideo per uso topico, codice ATC: M02AA10

Antiflogistico non steroideo dotato di spiccata attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica.

Il ketoprofene sale di lisina, al pari del ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, ma è anche possibile che agisca inibendo la risposta leucocitaria, come pure il rilascio di enzimi lisosomiali e la produzione di superossidi, fattori che sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi delle malattie reumatiche e nella distruzione del tessuto connettivo articolare. Come altri derivati dell'acido propionico, ketoprofene sale di lisina possiede attività analgesica ed antidolorifica. Artrosilene 5% gel consente pertanto il trattamento locale di tutte le affezioni dolorose, flogistiche o traumatiche delle articolazioni, dei tendini, dei legamenti e dei muscoli, determinando la graduale attenuazione del dolore e dei fatti flogistici locali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente assorbito con massime concentrazioni ematiche a 20-30 minuti dalla somministrazione per via intramuscolare, a 45-60 minuti per via rettale, a 60-90 minuti per via orale. Il tempo di dimezzamento è di 1-2 ore. Il ketoprofene passa nel liquido sinoviale e persiste a tassi superiori alle concentrazioni ematiche dopo la 4a ora dalla somministrazione orale. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si

ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico; si ha una DL50 che a seconda delle vie di somministrazione è di circa 300 mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico.

Il prodotto non è teratogeno e non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossipolimetilene, trietanolammina, polisorbato 80, **alcool etilico 96°**, **metile para-idrossibenzoato**, **lavanda nerolene (contenente benzil salicilato, citronellolo, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliale, linalolo)**, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio appartenente alla Classe I, tipo I; tubo da 50 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Artrosilene 5% gel: AIC n. 024022117

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Giugno 1981

Data di rinnovo dell'autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTROSILENE 15% schiuma cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di schiuma cutanea contiene 150 mg di Ketoprofene sale di lisina

Eccipienti con effetti noti: 40 mg di glicole propilenico, 3 mg di alcool benzilico, 2 mg di lavanda nerolene (contenente benzil salicilato, citronellolo, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliiale, linalolo).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Schiuma cutanea

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso esterno - A seconda delle dimensioni della zona da trattare, applicare Artrosilene 15% schiuma cutanea 2-3 volte al giorno o secondo prescrizione medica, massaggiando delicatamente per favorirne l'assorbimento. In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato sul polo negativo.

A contenitore sotto pressione capovolto agitare prima dell'uso ed erogare premendo sul tasto rigato.

Durata del trattamento - il farmaco viene impiegato per patologie sia acute che croniche per periodi che vanno da pochi giorni fino a 3-4 settimane.

4.3 Controindicazioni

Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Storia di ipersensibilità ad uno degli eccipienti.

Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione.

Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi.

Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Cambiamenti patologici della pelle quali eczema o acne; o in infezioni della pelle o ferite aperte.

Terzo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.6).

Il prodotto è inoltre controindicato durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Artrosilene 15% schiuma deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità

cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati casi isolati di reazioni avverse sistemiche con interessamento renale.

Artrosilene 15% schiuma non deve essere utilizzato con bendaggi occlusivi.

Artrosilene 15% schiuma cutanea non deve essere applicato su piaghe o ferite aperte, ma solo sulla pelle intatta. Evitare il contatto con gli occhi o con membrane mucose.

Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene.

Al fine di evitare qualsiasi rischio di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.

Non si deve eccedere la durata raccomandata del trattamento per il rischio di sviluppare dermatiti da contatto e reazioni di fotosensibilità che aumentano nel tempo.

Pazienti asmatici con riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali hanno un rischio più elevato di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La sicurezza e l'efficacia di Artrosilene 15% schiuma nei bambini non è stata dimostrata.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 40 mg di glicole propilenico in 1 ml di prodotto.

Può causare irritazione della pelle.

Non usi questo medicinale nei bambini con meno di 4 settimane di età con ferite aperte o aree estese di pelle danneggiata (come bruciate) senza averne parlato con il medico o il farmacista.

Questo medicinale contiene 3 mg di alcool benzilico in 1 ml di prodotto. L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

Questo medicinale contiene l'aroma lavanda nerolene, a sua volta contenente benzil salicilato, citronello, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliiale, linalolo che possono causare reazioni allergiche.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene negli studi di biodisponibilità risulti improbabile una interazione con altri farmaci assunti per via topica o sistemica, poiché le concentrazioni sieriche in seguito alla somministrazione cutanea sono basse, nei trattamenti ad alte dosi e protratti nel tempo si tenga presente la possibilità di competizione tra ketoprofene assorbito ed altri farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche. È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati clinici associati all'utilizzo di formulazioni topiche di Artrosilene durante la gravidanza. Nonostante la minore esposizione sistemica rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica di Artrosilene raggiunta in seguito alla somministrazione topica possa essere nociva per un embrione/feto. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Artrosilene non deve essere utilizzato, se non strettamente necessario. Laddove venga utilizzato, deve essere somministrata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico di inibitori della sintesi delle

prostaglandine, tra cui Artrosilene, può indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza possono verificarsi un prolungamento del tempo di sanguinamento della madre e del neonato e il travaglio può essere ritardato. Di conseguenza, Artrosilene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

Non ci sono dati disponibili sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. Il ketoprofene non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rare ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazioni e per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Disturbi del Sistema Immunitario						shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazioni e di bruciore.	reazione di fotosensibilità, orticaria. Casi di reazioni avverse più gravi come eczema bolloso o flitennulare che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate si sono verificati raramente.		
Patologie renali ed urinarie					casi di aggravamenti	

					o di insufficienza renale pregressa	
--	--	--	--	--	----------------------------------------------	--

Qualora compaia qualsiasi altro effetto indesiderato comunicarlo al medico o al farmacista.

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 benefico/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

Il sovradosaggio è poco probabile che venga causato dalla somministrazione cutanea. Se accidentalmente ingerito, Artrosilene 15% schiuma cutanea può causare reazioni avverse sistemiche che dipendono dalla quantità ingerita. Tuttavia, se dovessero presentarsi, il trattamento dovrebbe essere sintomatico e di supporto, in accordo con il sovradosaggio di antiflogistici orali.

In caso di effetti indesiderati sistemici di un certo rilievo per uso improprio o per sovradosaggio accidentale, è opportuno ricorrere a misure terapeutiche del tipo normalmente adottato in caso di avvelenamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Antinfiammatori non steroidei per uso topico, codice ATC: M02AA10

Il ketoprofene sale di lisina, al pari del ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, ma è anche possibile che agisca inibendo la risposta leucocitaria, come pure il rilascio di enzimi lisosomiali e la produzione di superossidi, fattori che sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi delle malattie reumatiche e nella distruzione del tessuto connettivo articolare. Come altri derivati dell'acido propionico, ketoprofene sale di lisina possiede attività analgesica ed antidolorifica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo, dopo applicazione topica di 200 mg di ketoprofene sale di lisina in forma di schiuma cutanea, i livelli ematici di ketoprofene risultano inferiori a 0.1 µg/ml e la quantità di principio attivo escreto nelle urine libero e coniugato nelle 48 ore successive è lo 0.62% della dose somministrata. L'applicazione topica di Artrosilene porta a dei livelli di ketoprofene dosabili nel liquido sinoviale pari a 0.2 ÷ 2 µg/ml a seconda della dose applicata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico; ha una DL50 che a seconda delle vie di somministrazione è di circa 300 mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico.

Il prodotto non è teratogeno e non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80, glicole propilenico, polivinilpirrolidone (PVP k 25), lavanda nerolene (contenente benzil salicilato, citronello, geraniolo, aldeide exil cinnamica, idrossicitronellale, liliace, linalolo), alcool benzilico, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo dal calore. Contiene propellente infiammabile. Non esporre a temperature superiori a 50 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione da 50 ml di alluminio protetto con vernice epossiaminofenolica, chiuso con valvola a tenuta + erogatore/schiuma che è riempito con la soluzione acquosa e pressurizzata con miscela di gas.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ARTROSILENE 15% schiuma cutanea: AIC n. 024022143

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Marzo 1992

Data di rinnovo dell'autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO