

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OKi 80 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina bipartita contiene:

principio attivo: ketoprofene sale di lisina 80 mg corrispondenti a 50 mg di ketoprofene.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio (contenuto nell'aroma menta).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

In pediatria: trattamento sintomatico e di breve durata di stati infiammatori associati a dolore, anche accompagnati da piresia, quali quelli a carico dell'apparato osteoarticolare, dolore post operatorio e otiti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Popolazioni particolari

Bambini di età tra i 6 ed i 14 anni: mezza bustina da 40 mg (mezza dose) tre volte al giorno durante i pasti.

OKi 80 mg granulato per soluzione orale è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Pazienti con leggera o moderata insufficienza renale: si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco.

Monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere 4.4).
OKi 80 mg granulato non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere 4.3).

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

Istruzioni sull'impiego della bustina: aprendo la bustina lungo la linea indicata "metà dose" si ottiene una dose da 40 mg. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose da 80 mg.

4.3 Controindicazioni

OKi 80 mg granulato non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS). Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state osservate in questi pazienti (si veda Sezione 4.8);
- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione);
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- leucopenia e piastrinopenia;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- gastrite;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, soggetti con disordini emostatici;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- terzo trimestre di gravidanza;
- bambini di età inferiore ai 6 anni.

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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di OKi 80 mg granulato con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e sezione 4.5).

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

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere sezione 4.2).

Bambini:

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

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 OKi 80 mg granulato il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere sezione 4.8 - Effetti indesiderati).

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 anche sezione 4.2 e 4.3).

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa,

sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. OKi 80 mg granulato deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

OKi 80 mg granulato non influisce su diete ipocaloriche o controllate e può essere somministrato anche a pazienti diabetici.

OKi 80 mg granulato non contiene glutine; pertanto il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

OKi 80 mg granulato per soluzione orale contiene saccarosio (contenuto nell'aroma menta).

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

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

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perchè risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.

Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli della transaminasi devono essere controllati periodicamente, soprattutto in caso di terapia a lungo termine.

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

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

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

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

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

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

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

OKi 80 mg granulato per soluzione orale 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 OKi 80 mg granulato per soluzione orale è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

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

Patologie respiratorie

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

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o

broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (Si veda sez. 4.3). Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

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

OKi 80 mg granulato deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2) e alte dosi di salicilati (> 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere sezione 4.4). Aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio (diminuita escrezione renale del litio), che possono raggiungere valori tossici. Questo parametro perciò richiede di essere monitorato e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con ketoprofene e con altri FANS.
- Metotrexato, usato a dosi superiori di 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento delle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:
alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e

trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: i pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (si veda Sezione 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati e pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento di tale funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Eseguire il monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale, così come negli anziani.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere sezione 4.4).
- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- 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 da considerare:

- Farmaci antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.

Mifepristone: L'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non

steroidi (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica 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: aumento del rischio di sanguinamento.
- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere sezione 4.4).
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost
- Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha 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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene è usato da una donna che desidera una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

il feto a:

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

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

L'uso di OKi granulato, così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di OKi granulato, dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza, vertigini, o convulsioni, il paziente dovrebbe evitare di guidare, usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, OKi 80 mg granulato per soluzione orale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

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

Infezioni ed infestazioni

Non nota: meningite asettica, linfangite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia emorragica

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperpotassiemia, iponatremia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

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

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: cefalea, capogiri, vertigini, sonnolenza

Rari: parestesie

Molto raro: discinesia, sincope

Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia.

Patologie dell'occhio

Rari: visione offuscata (si veda Sezione 4.4)

Non nota: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: tinnito.

Patologie cardiache

Non nota: insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni e tachicardia.

Patologie vascolari

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)

Molto raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: asma

Molto raro: edema della laringe

Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

Patologie gastrointestinali

Comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito

Non comuni: fastidio addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Rari: ulcera peptica, colite, stomatite

Non nota: gastralgia, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani - vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, edema della bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: eruzione cutanea, prurito

Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, e necrosi epidermica tossica, eritema, esantema, esantema maculo-papulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: ematuria

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema, affaticamento, edema periferico, brividi

Molto raro: astenia, edema del volto.

Esami diagnostici

Rari: peso aumentato.

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 modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 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 fino a 2,5 g di ketoprofene.

Nella maggior parte dei casi, sono stati osservati sintomi benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico e dolore addominale, cefalea, capogiri e diarrea.

In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esistono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene.

In caso di sospetto sovradosaggio massivo si raccomanda una lavanda gastrica e di istituire un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se del caso, correggere l'acidosi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non steroidei. Derivati dell'acido propionico

ATC: M01AE03

Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.

Il meccanismo d'azione dei FANS è correlato alla riduzione della sintesi delle prostaglandine mediante inibizione dell'enzima cicloossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} e PGD₂ e anche della prostaciclina PGI₂ e dei trombossani (TxA₂ e TxB₂). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando una azione indiretta che andrebbe ad aggiungersi all'azione diretta.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico, correlato sia con il suo effetto antiinfiammatorio sia con un effetto centrale.

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

Le manifestazioni flogistiche dolorose sono eliminate o attenuate favorendo la mobilità articolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità rispetto a ketoprofene acido.

La forma per uso orale permette l'assunzione del principio attivo già in soluzione acquosa e quindi porta ad un rapido incremento dei livelli plasmatici e ad un precoce raggiungimento del valore di picco. Ciò si estrinseca, clinicamente, con una più rapida insorgenza ed una maggiore intensità dell'effetto antalgico ed antiflogistico.

Il profilo cinetico nel bambino non differisce da quello dell'adulto.

La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco né produce accumulo.

Ketoprofene è legato per il 95-99% alle proteine plasmatiche. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica.

L'eliminazione è rapida ed essenzialmente per via renale: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. Il ketoprofene è estensivamente metabolizzato: il 60-80% circa del prodotto somministrato per via sistemica si trova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ di ketoprofene sale di lisina nel ratto e nel topo per via orale è risultata rispettivamente di 102 e 444 mg/kg, pari a 30-120 volte la dose attiva come antiinfiammatorio ed analgesico nell'animale. Per via intraperitoneale la DL₅₀ di ketoprofene sale di lisina è risultata di 104 e 610 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo.

Il trattamento prolungato nel ratto, nel cane e nella scimmia, con ketoprofene sale di lisina per via orale a dosi pari o superiori ai dosaggi terapeutici previsti, non ha causato la comparsa di alcun fenomeno tossico. A dosi elevate sono state riscontrate alterazioni gastrointestinali e renali riconducibili ai noti effetti collaterali provocati nell'animale dai farmaci antiinfiammatori non steroidei. In uno studio di tossicità prolungata condotto nel coniglio per via orale o rettale il ketoprofene si è dimostrato meglio tollerato quando somministrato per via rettale rispetto alla via orale. In uno studio di tollerabilità condotto nel coniglio per via intramuscolare, ketoprofene sale di lisina si è dimostrato ben tollerato.

Ketoprofene sale di lisina è risultato non mutageno nei test di genotossicità effettuati "in vitro" ed in "vivo". Studi di cancerogenesi con ketoprofene nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di effetti cancerogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, sodio cloruro, silice colloidale, ammonio glicirrinato, povidone, saccarina sodica, aroma menta extra 125 (contiene saccarosio).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

OKi 80 mg granulato per soluzione orale ha una validità di 3 anni.

La data di scadenza indicata in etichetta si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 10, 20 o 30 bustine bipartite.

Il granulato è confezionato in bustine bipartite da 2 g cadauna realizzate in triplice strato costituito da a) parte interna (a contatto con il formulato) politene a bassa densità b) parte intermedia (in alluminio) c) parte esterna (carta).

6.6 Istruzioni per l'uso

Versare il contenuto della bustina in mezzo bicchiere di acqua e mescolare.

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

10 bustine A.I.C. n. 028511210

20 bustine A.I.C. n. 028511222

30 bustine A.I.C. n. 028511095

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

principio attivo: ketoprofene sale di lisina 8 g (1 goccia contiene 4 mg) corrispondenti a 5 g di ketoprofene

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, glicole propilenico (contenuto anche nell'aroma menta), , metil paraidrossibenzoato, etanolo (contenuto nell'aroma menta).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico e di breve durata di stati infiammatori associati a dolore anche accompagnati da piresia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 20 (venti) gocce pari a 80 mg di ketoprofene sale di lisina tre volte al giorno.

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

Popolazioni particolari

Bambini di età tra i 6 ed i 14 anni: 1 goccia ogni 3 kg di peso corporeo, tre volte al giorno o secondo prescrizione medica. Comunque non superare 20 gocce per ogni

somministrazione.

OKi 80 mg/ml gocce orali è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Pazienti con leggera o moderata insufficienza renale: si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco.

Monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere 4.4).

OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere 4.3).

Diluire le gocce in mezzo bicchiere d'acqua naturale non effervescente, mescolare ed assumere preferibilmente durante i pasti.

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

4.3 Controindicazioni

OKi gocce non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS). Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state osservate in questi pazienti (si veda sezione 4.8);
- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione);
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- leucopenia e piastrinopenia;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- gastrite;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione;

- soggetti con disturbi emostatici;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- terzo trimestre di gravidanza;
- bambini di età inferiore ai 6 anni.

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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere sezione 4.5).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere sezione 4.2).

Bambini:

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

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 OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere sezione 4.8 - Effetti indesiderati).

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 anche sezione 4.2 e 4.3).

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

OKi 80 mg/ml gocce orali contiene metile p-idrossibenzoato.

Il metile p-idrossibenzoato è noto per la possibilità di causare orticaria. In generale i para-idrossibenzoati possono causare reazioni ritardate, tipo la dermatite da contatto e raramente reazioni immediate con manifestazione di orticaria e broncospasmo.

OKi 80 mg/ml gocce orali non contiene glutine; pertanto il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

OKi 80 mg/ml gocce orali non influisce su diete ipocaloriche o controllate e può essere somministrato anche a pazienti diabetici.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

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

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili

ipovolemici perchè risulta aumentato il rischio di nefrotossicità. Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli della transaminasi devono essere controllati periodicamente, soprattutto in caso di terapia a lungo termine. Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite. 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 un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

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

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

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

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

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

OKi 80 mg/ml gocce orali 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 OKi 80 mg/ml gocce orali è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

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

Patologie respiratorie

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

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (Si veda sez. 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

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

OKi 80 mg/ml gocce orali deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezione del tessuto connettivo misto.

Una confezione di OKi 80 mg/ml gocce orali contiene 5,25 g di sorbitolo. Quando il medicinale viene assunto in accordo al dosaggio raccomandato, ogni dose fornisce fino a 0,17 g di sorbitolo. Il medicinale non è pertanto adatto a pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio in quanto può causare disturbi allo stomaco e diarrea.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

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

essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.

- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio che possono raggiungere valori tossici a causa della diminuzione dell'escrezione renale del litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con ketoprofene e con i FANS.
- Metotrexato, usato a dosi superiori di 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento delle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:
alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: i pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (si veda sezione 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati e pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento di tale funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta

agli agenti antiinfiammatori in generale. Eseguire il monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale, così come negli anziani.

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere sezione 4.4).
- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- 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 da considerare:

- Agenti Antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Mifepristone: L'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica 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: aumento del rischio di sanguinamento.
- Agenti antiaggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere sezione 4.4)
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.

- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.
- Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha 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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene è usato da una donna in fase di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

il feto a:

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

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

L'uso di OKi gocce, così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di OKi gocce, dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni, il paziente dovrebbe evitare di guidare, usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, OKi 80 mg/ml gocce orali, soluzione può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

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

Infezioni ed infestazioni

Non nota: meningite asettica, linfangite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia emorragica

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperpotassiemia, iponatremia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Disturbi psichiatrici

Non nota: depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore, eccitabilità, insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza,

Rari: parestesie

Molto raro: discinesia, sincope

Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia.

Patologie dell'occhio

Rari: visione offuscata (si veda sezione 4.4)

Non nota: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: tinnito.

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica).

Molto raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: asma

Molto raro: edema della laringe

Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

Patologie gastrointestinali

Comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito

Non comuni: fastidio addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Rari: ulcera peptica, colite, stomatite

Non nota: gastralgia, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani - vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, edema della bocca, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: eruzione cutanea, prurito

Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema, esantema, esantema maculopapulare, porpora, dermatite.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: ematuria

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema, affaticamento, edema periferico, brividi,
Molto raro: astenia, edema del volto.

Esami diagnostici

Rari: peso aumentato.

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 modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 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

In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esistono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene.

In caso di sospetto sovradosaggio massivo si raccomanda una lavanda gastrica e di istituire un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se del caso, correggere l'acidosi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non

steroidi. Derivati dell'acido propionico.

ATC: M01AE03

Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.

Il meccanismo d'azione dei FANS è correlato alla riduzione della sintesi delle prostaglandine mediante inibizione dell'enzima cicloossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} e PGD₂ e anche della prostaciclina PGI₂ e dei trombossani (TxA₂ e TxB₂). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando un'azione indiretta che andrebbe ad aggiungersi all'azione diretta.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico, correlato sia con il suo effetto antiinfiammatorio sia con un effetto centrale.

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

Le manifestazioni flogistiche dolorose sono eliminate o attenuate favorendo la mobilità articolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità rispetto a ketoprofene acido.

La forma per uso orale permette l'assunzione del principio attivo in soluzione acquosa e quindi porta ad un rapido assorbimento, infatti le concentrazioni massime plasmatiche di ketoprofene vengono raggiunte dopo 15/20 minuti dalla somministrazione. Ciò si estrinseca, clinicamente, con una più rapida insorgenza ed una maggiore intensità dell'effetto antalgico ed antiflogistico. Il tempo di dimezzamento è di 1-2 ore.

Il profilo cinetico nel bambino non differisce da quello dell'adulto.

La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco né produce accumulo.

Ketoprofene è legato per il 95-99% alle proteine plasmatiche. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica.

L'eliminazione è rapida ed essenzialmente per via renale: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. Il ketoprofene è estensivamente metabolizzato: il 60-80% circa del prodotto somministrato per via sistemica si trova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ di ketoprofene sale di lisina nel ratto e nel topo per via orale é risultata rispettivamente di 102 e 444 mg/kg, pari a 30-120 volte la dose attiva come antiinfiammatorio ed analgesico nell'animale. Per via intraperitoneale la DL₅₀ di ketoprofene sale di lisina é risultata di 104 e 610 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo.

Il trattamento prolungato nel ratto, nel cane e nella scimmia, con ketoprofene sale di lisina per via orale a dosi pari o superiori ai dosaggi terapeutici previsti, non ha causato la comparsa di alcun fenomeno tossico. A dosi elevate sono state riscontrate alterazioni gastrointestinali e renali riconducibili ai noti effetti collaterali provocati nell'animale dai farmaci antiinfiammatori non steroidei. In uno studio di tossicità prolungata condotto nel coniglio per via orale o rettale il ketoprofene si è dimostrato meglio tollerato quando somministrato per via rettale rispetto alla via orale. In uno studio di tollerabilità condotto nel coniglio per via intramuscolare, ketoprofene sale di lisina si è dimostrato ben tollerato.

Ketoprofene sale di lisina é risultato non mutageno nei test di genotossicità effettuati "in vitro" ed in "vivo". Studi di cancerogenesi con ketoprofene nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di effetti cancerogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alginato di sodio, sorbitolo 70%, glicole propilenico, saccarina sodica, metil para-idrossibenzoato, aroma menta (contiene etanolo e glicole propilenico), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

OKi gocce ha una validità di 2 anni.

La data di scadenza indicata in etichetta si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente flacone in polietilene di colore bianco, contenente 30 ml di soluzione, dotato di un sottotappo contagocce in polietilene che eroga 20 gtt/ml, e capsula di chiusura child-proof, con interno in polistirene ed esterno in polipropilene.

6.6 Istruzioni per l'uso

Per aprire premere sul tappo e contemporaneamente girare in senso antiorario fino all'apertura. Per erogare le gocce premere leggermente sul contenitore.

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

A.I.C. n. 028511145

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 160 mg di ketoprofene sale di lisina (corrispondenti a 100 mg di ketoprofene)

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

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

Adulti

La dose giornaliera consigliata è di 160-320 mg di ketoprofene sale di lisina (1-2 fiale al giorno). Somministrare con un'iniezione intramuscolare profonda nel quadrante superiore esterno della natica.

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

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

Popolazioni particolari

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

Pazienti con disfunzione epatica: nei pazienti con insufficienza epatica leggera o moderata si consiglia di instaurare la terapia al dosaggio minimo giornaliero.

Pazienti con disfunzione renale: nei pazienti con leggera o moderata insufficienza renale si consiglia di monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco.

OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali.

Popolazione Pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene per uso intramuscolare non sono state studiate nei bambini.

Il dosaggio pediatrico non è stato stabilito.

OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare non deve essere usato nei bambini (al di sotto dei 15 anni).

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

4.3 Controindicazioni

OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o a qualunque eccipiente del medicinale;
- pazienti con anamnesi di reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni allergiche a ketoprofene, acido acetilsalicilico (ASA) e altri FANS. In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- leucopenia e piastrinopenia;

- gastrite
- emorragia/ulcera peptica attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi accertati di sanguinamento o ulcerazione)
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- pazienti con il morbo di Crohn o con colite ulcerosa;
- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con insufficienza epatica grave (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- pazienti con insufficienza renale grave;
- pazienti con diatesi emorragica ed altri disturbi emostatici in trattamento con anticoagulanti;
- nel corso del terzo trimestre di gravidanza e in età pediatrica (vedere sezione 4.6);
- in caso di emorragia cerebrovascolare o di qualsiasi sanguinamento in atto.

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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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

Ulcerazione, perforazione o emorragia gastrointestinale: sono stati riportati casi di ulcerazione, perforazione o emorragia gastrointestinale, che possono essere fatali, durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o anamnesi pregressa di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale è più alto con dosi aumentate di FANS, nei pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se aggravata da emorragia o perforazione (vedere sezione 4.3), e negli anziani.

Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose più bassa possibile. La terapia combinata con farmaci protettori (es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti e per coloro che devono assumere in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che potrebbero aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e sezione 4.5).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono in concomitanza farmaci che possono incrementare il rischio di ulcerazioni o emorragie, tra cui corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere sezione 4.5).

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso

corporeo.

Quando si verifica emorragia o ulcera gastrointestinale in pazienti che assumono OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare, il trattamento deve essere sospeso.

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

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere sezione 4.8).

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 anche sezione 4.2 e 4.3).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, in particolare, emorragia o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere sezione 4.2).

Reazioni cutanee:

Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso di FANS (vedere sezione 4.8). I pazienti sembrano avere un maggiore rischio di sviluppare queste reazioni nella fase iniziale del trattamento, con l'insorgenza delle reazioni nella maggior parte dei casi entro il primo mese.

OKi 160 mg /2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

La sicurezza di utilizzo di OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare nei bambini non è stata definita.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

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

Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto urico plasmatico e la creatinina.

Cautela è richiesta in pazienti con altre condizioni che predispongono alla ritenzione di fluidi. In questi pazienti, l'uso dei FANS può provocare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di fluidi.

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili

ipovolemici perchè risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli della transaminasi devono essere controllati periodicamente, soprattutto in caso di terapia a lungo termine.

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

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

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto a dosi elevate e in trattamenti di lunga durata) può essere associato a un maggiore rischio di eventi tromboembolici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere che anche il ketoprofene sale di lisina sia associato a questi rischi.

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

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

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 con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (Si veda sezione 4.3). Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare 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 OKi 160 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

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

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

Per un trattamento a lungo termine deve essere effettuata conta ematica e test della funzionalità renale ed epatica

Disturbi visivi

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

La soluzione è per esclusivo uso intramuscolare e non deve essere iniettata endovena.

La forma iniettabile di OKi non può essere considerata un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegata sotto lo stretto controllo del medico.

Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale che, pur dando qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini a indurre reazioni gravi. Si raccomanda che un eventuale impiego di OKi per uso intramuscolare per periodi prolungati avvenga solo negli ospedali e case di cura, sotto il controllo del medico.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e alte dosi di salicilati (> 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto

sinergico.

- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere paragrafo 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione è inevitabile, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio.
- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio che possono raggiungere valori tossici a causa della diminuzione dell'escrezione renale del litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con ketoprofene e con i FANS.
- Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica al metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento delle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza
- Diuretici: i pazienti che stanno assumendo farmaci diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere adeguatamente idratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale (vedere sezione 4.4) dopo l'inizio del trattamento. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
 - ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o

sanguinamento (vedere sezione 4.4).

- Metotrexato, a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.

Nel corso delle prime settimane dell'associazione eseguire un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo. Aumentare la frequenza del monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale così come negli anziani.

- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- 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.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxilfumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Associazioni da considerare:

- Farmaci antiipertensivi (beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Rischio di riduzione della potenza antiipertensiva (i FANS inibiscono le 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 associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Agenti antiaggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere sezione 4.4)
- Farmaci Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento. Diverse sostanze

sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibarid, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene, di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.
- Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato 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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene è usato da una donna che desidera una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;

inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza, senso di vertigini, capogiri o convulsioni, il paziente dovrebbe evitare di guidare o di usare macchinari.

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere disturbi visivi, i pazienti dovrebbero evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, OKi 160 mg /2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

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

Infezioni ed infestazioni

Non nota : meningite asettica, linfangite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia emorragica

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperpotassiemia, iponatremia (vedere sezione 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Non nota: alterazioni dell'umore, eccitabilità, insonnia, depressione, allucinazioni, confusione

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea, capogiri, sonnolenza, vertigini

Raro: parestesia

Molto raro: discinesia, sincope

Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia; sensazione di bruciore (reazione locale al sito di infusione).

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata (vedere Sezione 4.4)

Non nota: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: tinnito.

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)

Molto raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: asma

Molto raro: edema della laringe

Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

Patologie gastrointestinali

Comune: dispepsia, nausea, vomito, dolore addominale

Non comune: fastidio addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Raro: stomatite, ulcera peptica, colite

Non nota: gastralgia, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani), ulcera gastrica, ulcera duodenale, melena, ematemesi, pancreatite, ipercloridria, pirosi gastrica, edema della bocca, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, prurito

Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, acutizzazione dell'orticaria cronica, angioedema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e necrolisi epidermica tossica, eritema, pustolosi esantematica acuta generalizzata, porpora, esantema maculo-papulare, esantema cutaneo, dermatite.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: ematuria

Non nota: prova di funzione renale anormale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo interstiziale, nefrite o sindrome nefritica, sindrome nefrosica, nefrite glomerulare, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: edema, edema periferico, brividi, affaticamento, dolore e sensazione di brucione in sede di iniezione, inclusa *embolia cutis medicamentosa* (sindrome di Nicolau).

Molto raro: astenia, edema del volto.

Esami diagnostici

Raro: peso aumentato

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 modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 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

Negli adulti, principali segni di sovradosaggio sono mal di testa, capogiri, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di intossicazione grave, si sono osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

Il paziente deve essere trasferito immediatamente in un ospedale specializzato dove possa essere avviato il trattamento sintomatico.

Non esiste un antidoto specifico.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non steroidei. Derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (M01AE03).

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.

Il meccanismo d'azione dei FANS è correlato alla riduzione della sintesi delle prostaglandine mediante inibizione dell'enzima cicloossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} e PGD₂ e anche della prostaciclina PGI₂ e dei trombossani (TxA₂ e TxB₂). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando un'azione indiretta che andrebbe ad aggiungersi all'azione diretta.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico, correlato sia con il suo effetto antiinfiammatorio sia con un effetto centrale.

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

Le manifestazioni flogistiche dolorose sono eliminate o attenuate favorendo la mobilità articolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito. La massima concentrazione ematica, dopo somministrazione di OKi, viene raggiunta dopo circa 30 minuti per somministrazione intramuscolare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1.5 ore. Dopo ripetute somministrazioni di ketoprofene non sono stati evidenziati fenomeni di accumulo.

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

I valori di clearance plasmatica si aggirano da 0.06 a 0.08 L/Kg/h, e il volume di distribuzione è 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 per 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 OKi viene escreta nelle urine come metabolita glucuronato in 24 ore.

Dopo somministrazione di ketoprofene per via intramuscolare sono stati riscontrati livelli significativi di ketoprofene nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 di ketoprofene sale di lisina nel ratto e nel topo per via orale è risultata rispettivamente di 102 e 444 mg/kg, pari a 30-120 volte la dose attiva come antiinfiammatorio ed analgesico nell'animale. Per via endoperitoneale la DL50 di

ketoprofene sale di lisina è risultata di 104 e 610 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo.

Il trattamento prolungato nel ratto, nel cane e nella scimmia, con ketoprofene sale di lisina per via orale a dosi pari o superiori ai dosaggi terapeutici previsti, non ha causato la comparsa di alcun fenomeno tossico. A dosi elevate sono state riscontrate alterazioni gastrointestinali e renali riconducibili ai noti effetti collaterali provocati nell'animale dai farmaci antiinfiammatori non steroidei. In uno studio di tossicità prolungata condotto nel coniglio per via orale o rettale il ketoprofene si è dimostrato meglio tollerato quando somministrato per via rettale rispetto alla via orale. In uno studio di tollerabilità condotto nel coniglio per via intramuscolare, ketoprofene sale di lisina si è dimostrato ben tollerato.

Ketoprofene sale di lisina è risultato non mutageno nei test di genotossicità effettuati "in vitro" ed in "vivo". Studi di cancerogenesi con ketoprofene nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di effetti cancerogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico, sodio idrogeno carbonato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Proteggere dal calore. Conservare nel contenitore originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro ambrato classe I 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.

Astuccio contenente 6 fiale da 2 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi. Aprire le fiale secondo l'apposita linea di pre-rottura.

Iniettare immediatamente dopo l'aspirazione della soluzione nella siringa.

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

A.I.C. n. 028511158

9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OKi 160 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una supposta contiene: principio attivo: Ketoprofene sale di lisina 160 mg

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-traumatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 1 supposta 2 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

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

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani

Nei pazienti con leggera o moderata insufficienza renale si consiglia di monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale.

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OKi 160 mg supposte non sono state studiate nei bambini.

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

4.3 Controindicazioni

OKi 160 mg supposte è controindicato in pazienti con ipersensibilità al ketoprofene o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il ketoprofene è controindicato nei pazienti con una storia di reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, attacchi di asma, rinite, orticaria polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni allergiche a ketoprofene, acido acetilsalicilico (ASA) o altri FANS. Reazioni anafilattiche gravi, raramente mortali, sono state osservate in questi pazienti (vedere sezione 4.8).

Il ketoprofene è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- emorragia/ulcera peptica attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi accertati di sanguinamento o ulcerazione);
- storia di perforazione o sanguinamento gastrointestinale, legati a precedenti terapie con FANS;
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica;
- soggetti con disordini emostatici;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- leucopenia e piastrinopenia;
- gravi disturbi dell'emocoagulazione;
- pazienti con il morbo di Crohn o con colite ulcerosa;
- gastrite;
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica
- in corso di terapia diuretica intensiva;

Il ketoprofene è controindicato nel corso del terzo trimestre di gravidanza, (vedere anche paragrafo 4.6) ed in età pediatrica.

Il ketoprofene è controindicato in caso di proctite o anamnesi di proctorragia e in pazienti con 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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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

Ulcerazioni, perforazione o sanguinamento gastrointestinale:

sono stati riportati casi di ulcerazione, perforazione o emorragia gastrointestinale, che possono essere fatali, durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o anamnesi pregressa di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale è più alto con dosi aumentate dei FANS, nei pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se aggravata da emorragia o perforazione e negli anziani (vedere paragrafo 4.3 - Controindicazioni).

Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla più bassa dose possibile. La terapia combinata con farmaci protettori (ad es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti e per coloro che devono assumere in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono in concomitanza farmaci che possono incrementare il rischio di ulcerazioni o emorragie, tra cui corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetil salicilico (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono OKi 160 mg supposte il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati).

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 anche paragrafi 4.2 - Posologia e modo di somministrazione e 4.3 - Controindicazioni).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, in particolare, sanguinamento o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

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

Reazioni cutanee:

Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8 - Effetti

indesiderati). I pazienti sembrano avere un maggiore rischio di sviluppare queste reazioni nella fase iniziale del trattamento, con insorgenza delle reazioni nella maggior parte dei casi entro il primo mese.

OKi 160 mg supposte deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

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

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perchè risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.

Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta.

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

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

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di alcuni FANS (soprattutto a dosi elevate e in trattamenti di lunga durata) può essere associato a un maggiore rischio di eventi trombo embolici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non vi sono dati sufficienti per escludere che anche il ketoprofene sia associato a questi rischi.

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

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

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

OKi 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 OKi 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.

Somministrare con cautela nei pazienti con manifestazioni allergiche o allergia progressa

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 hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (Si veda sez. 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

Se si verificano disturbi della vista come visione offuscata il trattamento deve essere interrotto.

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

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di sanguinamento e ulcerazioni gastrointestinali.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin; aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Se la cosomministrazione è inevitabile, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio.
- Litio: rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, a volte fino ai livelli di tossicità a causa della riduzione della escrezione renale di litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con FANS.
- Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica al metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento dalle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione della sua clearance renale. Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono cautela:

- Diuretici: pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) dopo l'inizio del trattamento. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

- ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (per esempio pazienti disidratati e pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento di tale funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta.
Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Metotrexato, a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
Nel corso delle prime settimane dell'associazione eseguire un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo. Aumentare la frequenza del monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale così come negli anziani.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Controlli clinici più frequenti e monitoraggio del tempo di sanguinamento.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane 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 da considerare:

- Farmaci antipertensivi (beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Rischio di riduzione della potenza antiipertensiva (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).
- Farmaci trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.
- Agenti antiaggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.

- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- Ciclosporina, 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 associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono 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 farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.
- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

I risultati degli studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1%, a circa l'1,5 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenti 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.

Il ketoprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene è usato da una donna che desidera una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gestazione, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

il feto a:

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

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- un possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

L'uso di OKi 160 mg supposte così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere avvisati della possibilità di insorgenza di sonnolenza, capogiri o convulsioni e di evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiede vigilanza se compaiono questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, OKi 160 mg supposte può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese: Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

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

Infezioni ed infestazioni

Non nota: meningite asettica, linfangite.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia emorragica

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iponatremia, iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Non nota: alterazione dell'umore, depressione, allucinazioni, confusione, eccitabilità, insonnia.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiro, sonnolenza

Raro: parestesia

Molto raro: discinesia, sincope

Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia.

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: edema periorbitale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica).

Molto raro: ipotensione.

Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche:

Raro: asma

Molto raro: edema della laringe

Non nota: broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

Patologie gastrointestinali

Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.

Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Raro: stomatite, ulcera peptica, colite

Non nota: gastralgia, esacerbazione di coliti e del morbo di Crohn, perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, a volte fatale in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, pirosi gastrica, edema della bocca, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua, tenesmo rettale, feci molli.

Patologie epatobiliari

Raro: epatiti transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, prurito

Non nota: fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni bollose, comprese sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata, esantema maculo-papulare, dermatite porpora.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: ematuria

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema, affaticamento, edema periferico, brividi

Molto raro: astenia, edema del volto.

Esami diagnostici

Raro: peso aumentato.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (particolarmente ad alte dosi e per lunghi periodi di trattamento) possono essere associati ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio e ictus) (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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 fino a 2,5 g di ketoprofene.

Nella maggior parte dei casi, sono stati osservati sintomi benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico e dolore addominale, cefalea, capogiri e diarrea.

In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esistono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene.

In caso di sospetto sovradosaggio massivo si raccomanda una lavanda gastrica e di istituire un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e, se del caso, correggere l'acidosi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non steroidei. Derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

Il Ketoprofene sale di lisina, al pari di 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, fattori che sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi dei fenomeni infiammatori del tessuto connettivo. Come altri derivati dell'acido propionico, Ketoprofene sale di lisina possiede attività analgesica, antiinfiammatoria ed antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina è rapidamente assorbito, con massime concentrazioni ematiche a 45/60 minuti dalla somministrazione per via rettale, a 60/90 minuti per via orale.

Il tempo di dimezzamento è di 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

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 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

OKi 160 mg supposte ha una validità di 5 anni.

La data di scadenza indicata in etichetta si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

OKi 160 mg supposte. Strip in alluminio politenato, conforme alla circolare 84/1977 del Ministero della Sanità.

6.6 Istruzioni per l'uso

Per liberare la supposta tirare in senso opposto i lembi dell'alveolo in alluminio in corrispondenza dell'invito.

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

AIC n. 028511057

9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO