RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: dexketoprofene 12,5 mg o 25 mg come dexketoprofene trometamolo.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Ketesse 12,5 mg: compresse rivestite con film, rotonde di colore bianco.
Ketesse 25 mg: compresse divisibili rivestite con film, rotonde di colore bianco.
Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico, dismenorrea, dolore dentale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
In base alla natura e all'intensità del dolore, la dose raccomandata è in genere di 12,5 mg ogni 4-6 ore o di 25 mg ogni 8 ore. La dose giornaliera totale non deve superare i 75 mg.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).
Ketesse compresse non è indicato nei trattamenti a lungo termine e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

Anziani
Nel paziente anziano si raccomanda di iniziare la terapia al limite inferiore del range di dosaggio (50 mg di dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello impiegato per la popolazione generale solo dopo che sia stata accertata una buona tollerabilità generale.

Insufficienza epatica
I pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte (50 mg di dose giornaliera totale) e devono essere

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

sottoposti a stretto controllo medico. Ketesse compresse non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale
Nei pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina 60 – 89 ml/min), il dosaggio iniziale deve essere ridotto a 50 mg di dose giornaliera totale (vedere paragrafo 4.4). Ketesse compresse non deve essere usato in pazienti con danno renale da moderato a severo (clearance della creatinina ≤ 59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Ketesse compresse non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite ed il prodotto non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (ad esempio un bicchiere di acqua).
La concomitante somministrazione di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere paragrafo "Proprietà Farmacocinetiche"), pertanto in caso di dolore acuto si raccomanda che la somministrazione avvenga almeno 30 minuti prima dei pasti.

4.3. Controindicazioni

Ketesse compresse non va usato nei seguenti casi:
- pazienti con ipersensibilità al principio attivo, o ad altri FANS, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti nei quali principi attivi ad azione simile (es. acido acetilsalicilico, o altri FANS) scatenano attacchi d'asma, broncospasmo, rinite acuta, o sono la causa di polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico;
- reazioni fotoallergiche o fototossiche note durante il trattamento con ketoprofene o fibrati;
- pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale in relazione a precedente terapia con FANS;
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale o anamnesi positiva per sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale;
pazienti con dispepsia cronica;
- pazienti che hanno altri sanguinamenti attivi o disturbi della coagulazione;
- pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con disfunzione renale da moderata a severa (clearance della creatinina ≤ 59 ml/min);
- pazienti con grave compromissione della funzione epatica (punteggio Child-Pugh 10 – 15);
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione;-
pazienti con disidratazione severa (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

Usare con precauzione in pazienti con storia di condizioni allergiche.
L'uso concomitante di Ketesse e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 deve essere evitato.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2, e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Sicurezza gastrointestinale
Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono stati riportati con tutti i FANS in varie fasi del trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali. In caso di comparsa di sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti in trattamento con Ketesse, si deve sospendere il trattamento.
Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale aumenta con l'aumentare delle dosi di FANS, nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e nelle persone anziane.
Anziani: gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni indesiderate ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono cominciare il trattamento con la minore dose possibile.
Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene, bisogna indagare su pregresse storie di esofagiti, gastriti e/o ulcera peptica e assicurarsi della loro totale guarigione.
Pazienti con sintomi gastrointestinali o storia di disturbi gastrointestinali devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.
I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, malattia di Crohn) in quanto le loro condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).
Una terapia combinata con agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico a basso dosaggio o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5). I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente sanguinamento gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come i corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale
Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, l'uso dei FANS può provocare un peggioramento della funzione renale, ritenzione di liquidi e edema. Cautela è richiesta anche in pazienti sotto terapia diuretica o in quei pazienti che possono sviluppare ipovolemia, a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità.
Durante il trattamento deve essere assicurato un adeguato apporto di liquidi per prevenire la disidratazione associata ad un possibile aumento della

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

tossicità renale.

Come tutti i FANS il medicinale può causare un aumento dell'azotemia e della creatininemia. Come per gli altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, può essere associato ad effetti avversi a carico del rene che possono portare a nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.
I pazienti anziani tendono più facilmente ad avere funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica
Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.
Come gli altri FANS, il medicinale può causare lievi aumenti transitori di alcuni parametri epatici ed anche degli aumenti significativi delle AST e ALT. Nel caso si verifichi un significativo incremento di tali parametri, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani tendono più facilmente a soffrire di ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca lieve o moderata. È necessaria una particolare cautela nei pazienti con storia di patologie cardiache, in particolare quelli con precedenti episodi di insufficienza cardiaca. In questi pazienti è stato infatti riportato un aumento del rischio di scatenare un'insufficienza cardiaca, poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi e edema in associazione al trattamento con i FANS.
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 (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per dexketoprofene.
Conseguentemente, i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexketoprofene solo dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).
Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Pertanto, l'uso di dexketoprofene nei pazienti che ricevono altri trattamenti che interferiscono con l'emostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine non è raccomandato(vedere paragrafo 4.5).
I pazienti anziani tendono più facilmente ad avere funzione cardiovascolare ridotta(vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee, alcune di esse fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS. I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio di tali reazioni all'inizio della terapia, in

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

quanto la comparsa di reazioni si manifesta nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Il trattamento con Ketesse deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Altre informazioni
Particolare cautela è richiesta in pazienti:
- con disturbo congenito del metabolismo porfirinico (per esempio porfiria acuta intermittente)
- con disidratazione
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore

Se il medico considera necessaria una terapia a lungo termine a base di dexketoprofene, la funzione epatica e renale e l'emocromo (conta ematica) devono essere regolarmente controllati.

Reazioni severe di ipersensibilità acuta (shock anafilattico, per esempio) sono state osservate molto raramente. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di ipersensibilità severa a seguito dell'assunzione di Ketesse. Qualsiasi procedura medica necessaria deve essere avviata dagli operatori sanitari in base ai sintomi.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale presentano un rischio maggiore di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).
Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di serie complicazioni cutanee e leggere complicazioni infettive dei tessuti. Ad oggi, il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'utilizzo di Ketesse in caso di varicella.

Ketesse deve essere somministrato con cautela nei pazienti che soffrono di disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o in presenza di patologie del tessuto connettivo.

Come per gli altri FANS, il dexketoprofene può mascherare i sintomi di patologie infettive.

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego nei bambini e negli adolescenti.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti interazioni sono caratteristiche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in generale:

Associazioni non consigliabili:
- Altri FANS (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e dosi elevate di salicilati (≥ 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinale a causa di un effetto sinergico;
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti di anticoagulanti come

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

warfarin (vedere paragrafo 4.4) a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastroduodenale. Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio;
- Eparine: aumentato rischio di emorragia (dovuto all'inibizione della funzione piastrinica ed al danno alla mucosa gastroduodenale). Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio;
- Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);
- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio che può raggiungere valori tossici (diminuita escrezione renale di litio). Questo parametro pertanto richiede un attento monitoraggio durante l'istituzione, l'aggiustamento e l'interruzione del trattamento con dexketoprofene;
- Metotrexato, usato a dosi elevate quali 15 mg/settimana o più: aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale, provocata dai farmaci antinfiammatori in genere;
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere potenziati.

<u>Associazioni che richiedono cautela:</u>
- Diuretici, ACE-inibitori, antibiotici aminoglicosidici ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con ridotta funzione renale (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la ciclossigenasi e gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o antibiotici aminoglicosidici può causare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che di solito è reversibile. In caso di prescrizione combinata di dexketoprofene con un diuretico, è essenziale assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato e monitorare la funzione renale all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale causata dai farmaci antinfiammatori in genere. Conta ematica settimanale nelle prime settimane dell'associazione. Aumentata sorveglianza, oltre che per il paziente anziano, in caso di insufficienza renale anche lieve.
- Pentossifillina: aumentato rischio di emorragia. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare con maggiore frequenza il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumentata tossicità a carico della linea eritrocitaria a causa dell'azione sui reticolociti, con insorgenza di anemia grave una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. Controllare l'emocromo completo ed i reticolociti ogni una o due settimane durante il trattamento con FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree per spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

<u>Combinazioni da prendere in considerazione</u>:
- Beta-bloccanti: il trattamento con i FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo a causa dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporine e tacrolimus: i FANS possono potenziarne la nefrotossicità a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia di associazione la funzione renale va tenuta sotto controllo.
- Trombolitici: rischio accresciuto di emorragia.
- Agenti antiaggreganti ed inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: può aumentare le concentrazioni plasmatiche del dexketoprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio a livello della secrezione del tubulo renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose del dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei glicosidi.
- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della prostaglandina-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Antibiotici chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di chinoloni in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio dell'insorgenza di convulsioni.
- Tenofovir: l'uso concomitante con FANS può aumentare l'azotemia e la creatinina, di conseguenza va monitorata la funzione renale per tenere sotto controllo una possibile influenza sinergica sulla funzione renale.
- Deferasirox: l'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale. Quando si somministra deferasirox con queste sostanze è necessario effettuare un rigoroso monitoraggio clinico.
- Pemetrexed: l'uso concomitante con FANS può ridurre l'eliminazione del pemetrexed, pertanto occorre esercitare cautela nel somministrare dosi più alte di FANS; nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 45 e 79 ml/min), la somministrazione concomitante di pemetrexed con FANS deve essere evitata per 2 giorni prima e 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Ketesse compresse è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento. (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza
L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.
Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache risulta aumentato da meno dell'1% fino 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 delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Tuttavia, gli studi condotti sugli animali con il dexketoprofene non hanno indicato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, il dexketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il dexketoprofene è usato da una donna in attesa 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 delle 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 oligoidramnios;
la madre ed il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento
Non è stato accertato se il dexketoprofene sia secreto nel latte materno. Ketesse è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Come con altri FANS, l'uso di Ketesse può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendono concepire. Si deve considerare l'interruzione del trattamento con dexketoprofene nelle donne che hanno difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini sull'infertilità.

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

Ketesse compresse può causare effetti indesiderati come capogiri, disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8. Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante, divisi per classificazione per sistemi ed organi ed elencati in ordine di frequenza, sono riportati gli eventi avversi, probabilmente correlati con dexketoprofene, verificatisi durante il corso degli studi clinici e dopo la commercializzazione di Ketesse compresse:

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**
Patologie del				neutropenia

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

sistema emolinfopoietico				trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			edema della laringe	reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			anoressia	
Disturbi psichiatrici		insonnia; ansia		
Patologie del sistema nervoso		cefalea, capogiri, sonnolenza	parestesia, sincope	
Patologie dell'occhio				offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini		tinnito
Patologie cardiache		palpitazioni		tachicardia
Patologie vascolari		vampate di calore	ipertensione	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			bradipnea	broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	nausea e/o vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia.	gastriti, stipsi, secchezza della bocca, flatulenza	ulcera peptica, emorragia da ulcera peptica o perforazione da ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4)	pancreatite
Patologie epatobiliari			lesione epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash	orticaria, acne, aumento della sudorazione	sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell), angioedema,edema facciale,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

				reazione di fotosensibilità, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			mal di schiena	
Patologie renali e urinarie			insufficienza renale acuta, poliuria	nefrite o sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			disturbi mestruali; disturbi prostatici	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	edema periferico	
Esami diagnostici			anomalie nei test di funzionalità epatica	

Gli effetti indesiderati più comuni sono di natura gastrointestinale.
Si possono manifestare ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono state riportate nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolori addominali, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Meno frequentemente è stata osservata gastrite. In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.
Come con altri FANS, possono comparire i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che può verificarsi prevalentemente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o patologie a carico del tessuto connettivo; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica, e raramente agranulocitosi e ipoplasia midollare).
Reazioni bollose, tra cui sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto rara).
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 (ad es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

La sintomatologia a seguito di sovradosaggio non è nota. Farmaci simili hanno prodotto disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, mal di testa).
In caso di assunzione accidentale o eccessiva, adottare immediatamente un'adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Entro un'ora occorre somministrare carbone attivato se sono stati ingeriti più di 5 mg/Kg da un adulto o da un bambino.
Il dexketoprofene può essere eliminato mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE17
Il dexketoprofene trometamolo è il sale di trometamina dell'acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio e antipiretico, che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

Meccanismo d'azione
Il meccanismo di azione degli antinfiammatori non steroidei è correlato alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine per mezzo dell'inibizione della via della cicloossigenasi. Specificamente, si verifica un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, le PGG_2 e PGH_2, che producono le prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e PGD_2, ed anche la prostaciclina PGI_2 e i trombossani (TxA_2 e TxB_2). Inoltre l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione, come le chinine, causando un'azione indiretta addizionale oltre a quella diretta.

Effetti farmacodinamici
Il dexketoprofene ha dimostrato la sua efficacia nell'inibizione delle attività di COX-1 e COX-2 in animali da esperimento e nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica
Studi clinici condotti su diversi modelli di dolore hanno dimostrato l'efficacia analgesica del dexketoprofene trometamolo. L'inizio dell'attività analgesica è stato ottenuto in alcuni studi 30 minuti dopo la somministrazione. L'effetto analgesico persiste per 4 - 6 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

Dopo somministrazione orale di dexketoprofene nell'uomo, la Cmax viene raggiunta a 30 minuti (range 15-60 minuti).
Quando il farmaco viene somministrato in concomitanza al cibo, l'AUC non varia, ma la Cmax del dexketoprofene diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata (tmax aumentata).

Distribuzione
L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene sono rispettivamente di 0,35 e 1,65 ore. Come per altri farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche (99%), il suo volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0.25 L/kg.
In studi farmacocinetici a dosi multiple, si osserva che l'AUC dopo l'ultima somministrazione non differisce da quella ottenuta dopo un'unica dose, indicando così che non si verifica accumulo del farmaco.

Biotrasformazione ed eliminazione
Dopo somministrazione di dexketoprofene, nelle urine si trovano solo livelli dell'enantiomero S-(+) dimostrando così che nell'uomo non si produce inversione nell'enantiomero R-(-).

Il meccanismo di eliminazione principale del dexketoprofene è la glucuronoconiugazione seguita dall'escrezione renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di genotossicità e immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevati (NOAEL) a dosi 2 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nelle scimmie, a dosaggi elevati, i principali effetti avversi osservati sono stati sangue nelle feci, diminuzione dell'aumento del peso corporeo e, alla dose massima, lesioni gastrointestinali erosive. Questi effetti sono comparsi a dosi che hanno determinato un'esposizione al farmaco 14-18 volte superiore alla massima dose raccomandata nell'uomo.
Non ci sono studi sul potenziale cancerogeno negli animali.
Come è stato riconosciuto per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene può causare cambiamenti nella sopravvivenza embrio-fetale in modelli animali, sia indirettamente, a causa della tossicità a livello gastrointestinale che colpisce le madri in gravidanza, che direttamente sullo sviluppo del feto.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

amido di mais
cellulosa microcristallina
sodio amido glicolato
glicerolo distearato
ipromellosa
titanio diossido
glicole propilenico
macrogol 6000

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare il blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono fornite in confezionamenti in blister (PVC-alluminio).
Ketesse 12,5 mg compresse - confezioni da 10, 20, 30, 40, 50 o 500 compresse rivestite con film.
Ketesse 25 mg compresse - confezioni da 4, 10, 20, 30, 50 o 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A. - 1, Avenue de la Gare – L-1611 Luxembourg (Lussemburgo)
Rappresentante legale e Concessionario per la vendita in Italia:
Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 10 compresse – AIC n. 033635285
Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse – AIC n.033635018
Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse – AIC n. 033635297
Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 40 compresse – AIC n. 033635020
Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 50 compresse – AIC n.033635309
Ketesse 12,5 mg compresse rivestite con film, 500 compresse – AIC n.033635311
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 4 compresse – AIC n.033635323
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 10 compresse – AIC n.033635335
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 20 compresse – AIC n.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

033635032
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 30 compresse– AIC n.033635347
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 50 compresse – AIC n.033635350
Ketesse 25 mg compresse rivestite con film, 500 compresse – AIC n.033635362

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 22/09/1998
Data del rinnovo più recente: 25/04/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketesse 12,5 mg granulato per soluzione orale
Ketesse 25 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina di granulato per soluzione orale contiene 12,5 mg o 25 mg di dexketoprofene come dexketoprofene trometamolo

Eccipienti con effetti noti:
Ketesse 12,5 mg granulato per soluzione orale: Saccarosio con silice colloidale: 1,20 – 1,22 g
Ketesse 25 mg granulato per soluzione orale: Saccarosio: 2,418 g.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

Granulato per soluzione orale, granulato di colore giallo limone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di breve durata delle affezioni dolorose di intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico acuto, dismenorrea e dolore dentale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
In base alla natura e all'intensità del dolore, la dose raccomandata è di 12,5 mg ogni 4-6 ore oppure 25 mg ogni 8 ore. La dose giornaliera totale non deve superare i 75 mg.
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la dose minima efficace per il tempo strettamente necessario ad eliminare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).
Ketesse è indicato solo per i trattamenti di breve durata e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

Anziani
Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia con la dose terapeutica più bassa (50 mg la dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato per l'adulto solo dopo che sarà stata accertata una buona tollerabilità. A causa del profilo di rischio (vedere paragrafo 4.4), gli anziani devono essere controllati con particolare attenzione.

Insufficienza epatica
I pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte (50 mg di dose giornaliera totale) sotto stretto controllo medico. Ketesse non deve essere usato in pazienti con disfunzione epatica grave.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 60– 89 ml/min) il dosaggio iniziale deve essere ridotto a 50 mg di dose giornaliera totale (vedere paragrafo 4.4). Ketesse non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina < 59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Ketesse granulato per soluzione orale non è stato studiato in bambini e adolescenti. Pertanto, non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia, il prodotto non deve essere usato nei bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sciogliere l'intero contenuto di ogni bustina in un bicchier d'acqua: mescolare bene per sciogliere completamente. La soluzione così ottenuta deve essere ingerita immediatamente dopo la ricostituzione.
La concomitante somministrazione di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere "Proprietà farmacocinetiche"), per cui, in caso di dolore acuto, si raccomanda di somministrare il farmaco almeno 15 minuti prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Ketesse granulato per soluzione orale non deve essere somministrato nei seguenti casi:
- pazienti con ipersensibilità al principio attivo, o a qualsiasi altro FANS, o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti che hanno sviluppato asma, broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali orticaria o angioedema dopo esposizione a sostanze dal meccanismo di azione simile (per es. acido acetilsalicilico, o altri FANS)
- pazienti con reazioni fotoallergiche o fototossiche note durante il trattamento con ketoprofene o -fibrati;
- pazienti con anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlata a una precedente terapia con FANS;
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale in atto o un qualsiasi precedente anamnestico di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale;
- pazienti con dispepsia cronica;
- pazienti che hanno altri sanguinamenti in atto o disturbi della coagulazione;
- pazienti con morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina $\leq$59 ml/min);
- pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh 10-15);
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione;
- pazienti con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l´allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Usare con precauzione in pazienti con anamnesi di condizioni allergiche.
Deve essere evitato l'uso concomitante di Ketesse con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la più bassa dose efficace per il tempo strettamente necessario ad eliminare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito).

Sicurezza gastrointestinale
Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale potenzialmente fatali sono stati riferiti con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi premonitori o precedente anamnesi di seri eventi gastrointestinali. Quando nei pazienti cui viene somministrato Ketesse si verifica un sanguinamento o un'ulcerazione gastrointestinale, la terapia deve essere immediatamente interrotta.
Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale aumenta con l'aumento del dosaggio di FANS nei pazienti con ulcera pregressa, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani.
Anziani: gli anziani presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS,

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose minima disponibile.

Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene, occorre indagare su pregresse esofagiti, gastriti e/o ulcere peptiche e assicurarsi della loro totale guarigione. I pazienti con sintomi gastrointestinali o anamnesi di malattia gastrointestinale devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.
I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).
L'uso concomitante di agenti protettivi (per esempio misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e per i pazienti che ricevono una bassa dose concomitante di acido acetilsalicilico o di altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).
I pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto sanguinamento gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Si raccomanda cautela nei pazienti cui vengono somministrati contemporaneamente farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti quali warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina e agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale
Utilizzare con cautela nei pazienti con compromessa funzionalità renale. In questi pazienti l'uso di FANS può causare deterioramento della funzionalità renale, ritenzione di liquidi ed edema. Occorre cautela, per un aumento del rischio di nefrotossicità, anche nei pazienti in terapia diuretica o che rischiano di sviluppare ipovolemia.

Durante il trattamento occorre garantire un'adeguata assunzione di liquidi per prevenire la disidratazione e il rischio di tossicità renale.

Come tutti i FANS, il prodotto può causare un aumento dell'azotemia e della creatininemia. Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, si possono verificare effetti indesiderati a carico del rene che possono portare a nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

I pazienti anziani sono i più esposti al rischio di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica
Occorre cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Come gli altri FANS, può causare piccoli incrementi transitori di alcuni parametri di funzionalità epatica, e anche significativi aumenti di GOT e GPT. Nel caso di un rilevante incremento di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

I pazienti anziani sono i più esposti a rischio di insufficienza della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Per i pazienti con un'anamnesi di ipertensione e/o di insufficienza cardiaca da lieve a moderata è necessario un appropriato monitoraggio. Occorre prestare particolare cautela nei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

cardiopatici, specialmente se con anamnesi di insufficienza cardiaca poiché c'è aumento del rischio di scompenso cardiaco, dato che sono stati riportati ritenzione di liquidi ed edema in associazione all'uso di FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto dosaggi elevati e terapie protratte) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotico arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti per escludere tale rischio per il dexketoprofene.

Pertanto i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o patologie cerebrovascolari devono essere trattati con dexketoprofene solo dopo un'accurata valutazione. Analoga attenzione deve essere prestata prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e di prolungare il tempo di sanguinamento tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine. L'uso del dexketoprofene non è quindi raccomandato nei pazienti che ricevono un'altra terapia che interferisce con l'emostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di insorgenza di alterazioni della funzione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee (alcune delle quali fatali), comprese dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate, molto raramente, in associazione con l'uso dei FANS. Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano a più alto rischio: l'insorgenza delle reazioni si verifica, nella maggior parte dei casi, entro il primo mese di trattamento. Alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro sintomo di ipersensibilità, la terapia con Ketesse deve essere interrotta.

Altre informazioni
Particolare cautela è richiesta nei pazienti con:
- anomalie congenite del metabolismo della porfirina (per esempio porfiria intermittente acuta)
- disidratazione
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore

Se il medico ritiene necessaria una terapia a lungo termine con dexketoprofene bisogna controllare regolarmente la funzionalità epatica, renale e l'emocromo.

Reazioni severe da ipersensibilità acuta (per es. shock anafilattico) sono state osservate in rarissimi casi. Alla prima manifestazione di reazioni severe di ipersensibilità dopo assunzione di Ketesse interrompere immediatamente il trattamento. A seconda dei sintomi, avviare immediatamente le procedure mediche necessarie, con personale medico qualificato.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio maggiore di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione, La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo specialmente in soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

In casi eccezionali la varicella può essere associata a complicazioni infettive gravi della cute e

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

dei tessuti molli. Ad oggi non può essere escluso un ruolo dei FANS nell'aggravamento di tali infezioni, per cui è consigliabile evitare l'uso di Ketesse nei pazienti con varicella.

Ketesse deve essere somministrato con cautela ai pazienti che soffrono di disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo.

Come altri FANS, il dexketoprofene può mascherare i sintomi di malattie infettive.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucrasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza d´impiego nei bambini e adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le seguenti interazioni sono caratteristiche dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in generale:

Associazioni non raccomandate
- Altri FANS (inclusi inibitori selettivi della ciclo ossigenasi-2) e dosi elevate di salicilati (≥3 g/die): la somministrazione contemporanea di più FANS può aumentare il rischio di ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale a causa di un effetto sinergico;
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4), a causa dell'elevato legame proteico plasmatico del dexketoprofene, dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastro-duodenale. Se non è possibile evitare l'associazione, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eparine: rischio accresciuto di emorragia (dovuto all´inibizione della funzione piastrinica e al danno alla mucosa gastrointestinale). Se non è possibile evitare l'associazione, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Litio (descritto con molti FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio con il rischio di raggiungere valori tossici (escrezione renale del litio diminuita); pertanto, questo parametro richiede un attento monitoraggio all'inizio, durante l'aggiustamento e alla fine del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato se usato a dosi elevate (≥ 15 mg/settimana): aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale, in generale con i FANS.
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere potenziati.

Associazioni che richiedono cautela
- Diuretici, ACE-inibitori, antibiotici aminoglicosidici e antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e dei farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la cicloossigenasi e di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di antibiotici aminoglicosidici può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, solitamente reversibile. In caso di prescrizione concomitante di dexketoprofene e di un diuretico, è essenziale garantire adeguata idratazione del paziente e controllare la funzionalità renale sia all'inizio del trattamento che periodicamente in

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

seguito. La somministrazione concomitante di Ketesse e di diuretici risparmiatori di potassio può causare ipercaliemia. Occorre monitorare le concentrazioni di potassio ematico (vedere paragrafo 4.4).
- Metotrexato se usato a basse dosi (< 15 mg/settimana): aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale causata generalmente dai farmaci antinfiammatori. Controllare ogni settimana l'emocromo durante le prime settimane di terapia combinata. Aumentare la sorveglianza nei pazienti anziani e in presenza di insufficienza renale anche se lieve.
- Pentoxifillina: aumentato rischio di emorragia. Monitorare attentamente e controllare con maggiore frequenza il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: aumentato rischio di tossicità a carico della linea eritrocitaria per azione sui reticolociti, con possibile insorgenza di anemia grave una settimana dopo l´inizio del trattamento con i FANS. Eseguire emocromo completo e controllo dei reticolociti ogni 7-14 giorni durante il trattamento con i FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l´effetto ipoglicemico delle sulfoniluree per saturazione dei siti di legame delle proteine plasmatiche.

Associazioni da valutare con attenzione
- Beta-bloccanti: il trattamento con i FANS può diminuire il loro effetto antipertensivo a causa dell´inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporine e tacrolimus: i FANS possono potenziarne la nefrotossicità a causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia controllare la funzionalità renale.
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Agenti anti-piastrinici e SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: può aumentare le concentrazioni plasmatiche del dexketoprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio a livello della secrezione del tubulo renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose di dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei glicosidi cardioattivi.
- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della prostaglandina-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di antibiotici chinolonici in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni.
- Tenofovir: l'uso concomitante con FANS può aumentare l'azotemia e la creatinina, di conseguenza va monitorata la funzione renale per tenere sotto controllo una possibile influenza sinergica sulla funzione renale.
- Deferasirox: l'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale. Quando si somministra deferasirox con queste sostanze è necessario effettuare un rigoroso monitoraggio clinico.
- Pemetrexed: l'uso concomitante con FANS può ridurre l'eliminazione del pemetrexed, pertanto occorre esercitare cautela nel somministrare dosi più alte di FANS; nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 45 e 79 ml/min), la somministrazione concomitante di pemetrexed con FANS deve essere evitata per 2 giorni prima e 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

Ketesse è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza
L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo dell'embrione o del feto. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Tuttavia, studi con dexketoprofene condotti su animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza il dexketoprofene deve essere somministrato solo in casi strettamente necessari. Se dexketoprofene è usato da una donna in attesa di concepimento oppure 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 delle 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 oligoidramnios;

la madre e il neonato, a fine gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosaggi molto bassi;
- inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento
Non è noto se il dexketoprofene venga escreto nel latte materno. Ketesse è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
L'uso di Ketesse può danneggiare la fertilità femminile e non se ne raccomanda la somministrazione alle donne che desiderano avere una gravidanza. Nel caso di donne con difficoltà di concepimento o che stanno svolgendo esami per infertilità, valutare l'interruzione della somministrazione di dexketoprofene.

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

Ketesse granulato per soluzione orale può causare effetti indesiderati come capogiri, disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante, raggruppati per apparato ed elencati in ordine di frequenza, sono riportati gli eventi avversi, probabilmente correlati con dexketoprofene, verificatisi nel corso di studi clinici e dopo la commercializzazione di Ketesse granuli.
I livelli plasmatici C_{max} di dexketoprofene nella formulazione in granuli sono superiori a quelli riportati per la formulazione in compresse, pertanto non è possibile escludere un potenziale aumento del rischio di eventi avversi (gastrointestinali).

Classificazione Organo Sistemica	**Comune (da ≥1/100 a <1/10)**	**Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)**	**Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Edema laringeo	Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia; ansia		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri, sonnolenza	Parestesia, sincope	
Patologie dell'occhio				Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		Tinnito
Patologie cardiache		Palpitazioni		Tachicardia
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipertensione	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Bradipnea	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea e/o vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia	Gastrite, stipsi, secchezza -delle fauci, flatulenza	Ulcera peptica, emorragia o perforazione da ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Danno epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Orticaria, acne, aumento della sudorazione	Sindrome di Steven Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione da

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

				fotosensibilità, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena	
Patologie renali e urinarie			Poliuria, insufficienza renale acuta	Nefrite o sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disturbi mestruali. Disturbi prostatici	
Patologie sistemiche e disturbi nella sede di somministrazione		Affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	Edema periferico	
Esami diagnostici			Anomalie nei test di funzionalità epatica	

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono stati riportati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolori addominali, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Con minore frequenza è stata rilevata gastrite. In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.
I risultati delle sperimentazioni cliniche e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto a dosi elevate e per lunghi periodi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri FANS, possono comparire i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che può verificarsi prevalentemente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o connettivite mista; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica, e raramente agranulocitosi e ipoplasia midollare).

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La sintomatologia derivante da sovradosaggio non è nota. Prodotti medicinali simili hanno causato disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, cefalea).
In caso di assunzione accidentale o eccessiva, adottare immediatamente un'adeguata terapia

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Entro un'ora occorre somministrare carbone attivo se sono stati ingeriti più di 5 mg/kg da un adulto o un bambino.
Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE17

Il dexketoprofene trometamolo è il sale di trometamina dell´acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio e antipiretico appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (M01AE).

Meccanismo d'azione
Il meccanismo di azione dei FANS è correlato alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine per mezzo dell'inibizione della via della cicloossigenasi. Specificamente, si verifica un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, le PGG_2 e PGH_2, che producono le prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF2_\alpha$ e PGD_2, ed anche la prostaciclina PGI_2 e i trombossani (TxA2 e TxB2). Inoltre l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione, come le chinine, causando un'azione addizionale oltre a quella diretta.

Effetti farmacodinamici
Il dexketoprofene ha dimostrato la sua efficacia nell'inibizione delle attività di COX-1 e COX-2 in animali da esperimento e nell´uomo.

Efficacia e sicurezza clinica
Studi clinici condotti su diversi modelli di dolore hanno dimostrato l´efficacia analgesica del dexketoprofene. L´inizio dell´attività analgesica è stato ottenuto in alcuni studi 30 minuti dopo la somministrazione. L´effetto analgesico persiste per 4 - 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo la somministrazione orale, il dexketoprofene trometamolo viene assorbito rapidamente: se somministrato come granulato, la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 0,25-0,33 ore.
Il confronto tra compresse a rilascio standard e granulato di dexketoprofene alle dosi di 12,5 e 25 mg ha evidenziato che le due formulazioni sono bioequivalenti in termini di biodisponibilità (AUC). Le concentrazioni al picco (C_{max}) sono superiori di circa il 30% dopo la somministrazione di granulato rispetto alle compresse.
Quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con il cibo, l´AUC della dose non varia, ma la C_{max} del dexketoprofene diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata (t_{max} aumentata).

Distribuzione
L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene sono rispettivamente 0,35 e 1,65 ore. Come per altri farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche (99%), il suo volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0,25 l/kg.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione ed eliminazione
Il principale meccanismo di eliminazione del dexketoprofene è la glucuronoconiugazione, seguita da escrezione renale.

Dopo somministrazione di dexketoprofene trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli di enantiomero S-(+), a dimostrazione che nell'uomo non si verifica conversione nell'enantiomero R- (-).
In studi farmacocinetici a dosi multiple è stato osservato che l'AUC dopo l'ultima somministrazione non differisce da quella ottenuta dopo un´unica dose, a riprova che non si verifica accumulo del farmaco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di genotossicità e immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l´uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevati (NOAEL) a dosi 2 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nelle scimmie, a dosaggi elevati, i principali effetti avversi osservati sono stati sangue nelle feci, diminuzione dell'aumento del peso corporeo e, alla dose massima, lesioni gastrointestinali erosive. Questi effetti sono comparsi a dosi che hanno determinato un'esposizione al farmaco 14-18 volte superiore alla massima dose raccomandata nell'uomo.
Non ci sono studi sul potenziale cancerogeno negli animali.
Come riscontrato per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene può causare modifiche nella sopravvivenza embrio-fetale in modelli animali, indirettamente attraverso una tossicità gastrointestinale delle madri gravide e direttamente sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio glicirrizinato
Neoesperidina-diidrocalcone
Giallo di chinolina (E104)
Aroma di limone
Saccarosio
Silice colloidale idrata (solo per Ketesse 12,5 mg granulato per soluzione orale)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il granulato per soluzione orale è disponibile in bustine monodose sigillate a caldo, realizzate in polietilene rivestito di alluminio.
Ketesse 12,5 mg - confezioni da 2, 10, 20, 30, 40, 50, 100 e 500 bustine
Ketesse 25 mg - confezioni da 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 e 500 bustine

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC:
Menarini International Operations Luxembourg S.A. - Avenue de la Gare, 1 Lussemburgo
Rappresentante legale e concessionario per la vendita:
Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI), Italia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 033635119 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 2 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635121 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 10 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635133 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 20 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635145 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 30 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635158 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 40 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635160 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 50 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635172 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 100 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635184 - 12,5 mg granulato per soluzione orale, 500 bustine Al/PE monodose

A.I.C. n. 033635196 - 25 mg granulato per soluzione orale, 2 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635208 - 25 mg granulato per soluzione orale, 4 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635210 - 25 mg granulato per soluzione orale, 10 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635222 - 25 mg granulato per soluzione orale, 20 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635234 - 25 mg granulato per soluzione orale, 30 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635246 - 25 mg granulato per soluzione orale, 40 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635259 - 25 mg granulato per soluzione orale, 50 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635261 - 25 mg granulato per soluzione orale, 100 bustine Al/PE monodose
A.I.C. n. 033635273 - 25 mg granulato per soluzione orale, 500 bustine Al/PE monodose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012
Data dell'ultimo rinnovo: 20 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketesse 50 mg/2 ml soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna fiala da 2 ml contiene: dexketoprofene 50 mg (come dexketoprofene trometamolo). Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene: dexketoprofene 25 mg (come dexketoprofene trometamolo).

Eccipienti con effetti noti:
Ciascuna fiala da 2 ml contiene:
200 mg di etanolo (96 per cento) e 8,0 mg di sodio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione limpida e incolore.
PH (7,0 – 8,0)
Osmolarità (270 – 328 mOsmol/l)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore di intensità da moderata a forte, quando la somministrazione orale non è appropriata, come dolore postoperatorio, colica renale e lombalgia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
La dose raccomandata è di 50 mg ogni 8 – 12 ore. Se necessario, la somministrazione può essere ripetuta ogni 6 ore. La dose quotidiana complessiva non deve superare i 150 mg.
Ketesse soluzione iniettabile o per infusione è indicato per l'uso a breve termine e il trattamento deve essere limitato al periodo sintomatico acuto (non più di due giorni). Appena possibile i pazienti devono essere dirottati su una terapia analgesica orale.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

In caso di dolore postoperatorio da moderato a forte è possibile usare Ketesse soluzione iniettabile o per infusione in associazione con analgesici oppioidi, se indicato, alle stesse dosi raccomandate negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Anziani
In genere non occorrono aggiustamenti della posologia per i pazienti anziani. Tuttavia, a causa del fisiologico declino della funzione renale, si raccomanda una dose più bassa in caso di insufficienza renale lieve: dose totale giornaliera 50 mg (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
In pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (punteggio di Child-Pugh 5 - 9) la dose deve essere ridotta a 50 mg complessivi come dose giornaliera, e deve essere attentamente controllata la funzione epatica (vedere paragrafo 4.4). Ketesse soluzione iniettabile o per infusione non deve essere usato nei pazienti con disfunzione epatica grave (punteggio Child-Pugh 10 - 15) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale
In pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 60 – 89 ml/min), la dose deve essere ridotta a 50 mg complessivi come dose giornaliera (vedere paragrafo 4.4). Ketesse soluzione iniettabile o per infusione non deve essere usato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Ketesse non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite ed il prodotto non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
Ketesse soluzione iniettabile o per infusione può essere somministrato per via intramuscolare o endovenosa.

- Uso intramuscolare: il contenuto di una fiala (2 ml) di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrato iniettandolo lentamente e in profondità nel muscolo.
- Uso endovenoso
    - Infusione endovenosa: la soluzione diluita, preparata come descritto nel paragrafo 6.6, deve essere somministrata come infusione endovenosa lenta, della durata di 10-30 minuti. La soluzione deve essere sempre tenuta al riparo dalla luce.
    - Bolo endovenoso: se necessario, il contenuto di una fiala (2 ml) di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione può essere somministrato in un bolo endovenoso lento per non meno di 15 secondi.

Istruzioni per la somministrazione
Quando Ketesse soluzione iniettabile o per infusione viene somministrato per via intramuscolare o come bolo endovenoso, la soluzione va iniettata immediatamente dopo essere stata prelevata dalla fiala colorata (vedere anche paragrafi 6.2. e 6.6).
Per la somministrazione come infusione endovenosa, la soluzione deve essere diluita in condizioni di asepsi e tenuta al riparo dalla luce (vedere anche paragrafi 6.3 e 6.6). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione non deve essere somministrato nei seguenti casi:
- pazienti con ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro FANS o ad uno qualsiasi degli

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti in cui sostanze ad azione simile (per es. acido acetilsalicilico e altri FANS) scatenano attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta, o causano polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico;
- reazioni fotoallergiche o fototossiche note durante il trattamento con ketoprofene o fibrati;
- pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale in relazione a precedente terapia a base di FANS;
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale o con storia di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale;
- pazienti con dispepsia cronica;
- pazienti con altri sanguinamenti attivi o disturbi della coagulazione;
- pazienti con morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml/min);
- pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh 10 – 15);
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione;
- pazienti con disidratazione severa (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre della gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione è controindicato per la somministrazione neuroassiale (intratecale o epidurale) a causa del suo contenuto di etanolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Somministrare con cautela a pazienti con anamnesi di allergie.
L'uso concomitante di Ketesse e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2, e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Sicurezza gastrointestinale
Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono stati segnalati con tutti i FANS in qualsiasi momento durante la terapia, con o senza sintomi premonitori o una precedente storia di gravi disturbi gastrointestinali. Quando nei pazienti che ricevono Ketesse si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale si deve interrompere la terapia.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinali aumenta con l'aumento della dose del FANS, nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi 4.3), e nelle persone anziane.
Anziani: gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni indesiderate ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose più bassa possibile.
Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene, occorre indagare su pregresse esofagiti, gastriti e/o ulcere peptiche e assicurarsi della loro totale guarigione. I pazienti con sintomi gastrointestinali o anamnesi di malattia gastrointestinale devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.
I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con anamnesi di patologie

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn), perché le loro condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).
Una terapia combinata con agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico a basse dosi o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).
I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente sanguinamento gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si consiglia cautela in pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o di sanguinamento, come i corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale
Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, l'uso dei FANS può provocare un peggioramento della funzione renale, ritenzione di liquidi e edema. Cautela è richiesta anche in pazienti sotto terapia diuretica o in quei pazienti che possono sviluppare ipovolemia, a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità.
Durante il trattamento deve essere assicurato un adeguato apporto di liquidi per prevenire la disidratazione associata ad un possibile aumento della tossicità renale.
Come con tutti i FANS, può verificarsi un aumento di urea e creatinina nel plasma. Come con altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, può essere associato ad effetti negativi sui reni, che possono causare nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.

I pazienti anziani tendono più facilmente ad avere funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica
Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Come altri FANS, può causare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri di funzione epatica, e anche aumenti significativi di SGOT e SGPT. In caso di incrementi significativi di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

I pazienti anziani tendono più facilmente a soffrire di ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca lieve o moderata. Particolare cautela deve essere usata nei pazienti con storia di patologie cardiache, in particolare quelli con precedenti episodi di insufficienza cardiaca. In questi pazienti è stato infatti riportato un aumento del rischio di scatenare un'insufficienza cardiaca poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema in associazione al trattamento con i FANS.

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 (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per dexketoprofene.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Conseguentemente, i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexketoprofene solo dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. L'uso concomitante di dexketoprofene e dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare nel periodo post-operativo è stato valutato in studi clinici controllati e non è stato osservato alcun effetto sui parametri della coagulazione.
Tuttavia, pazienti in terapia con farmaci che interferiscono con l'omeostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine, devono essere attentamente monitorati se trattati con dexketoprofene trometamolo (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti anziani tendono più facilmente ad avere funzione cardiaca ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee, alcune di esse fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate molto raramente, in associazione all'uso di FANS. I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio di tali reazioni all'inizio della terapia in quanto la comparsa di reazioni si manifesta, nella maggior parte dei casi, entro il primo mese di trattamento. Il trattamento con Ketesse soluzione iniettabile o per infusione deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Altre informazioni
Particolare cautela è richiesta in pazienti:
- con disturbo congenito del metabolismo porfirinico (per esempio porfiria acuta intermittente)
- con disidratazione
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore

Se il medico considera necessaria una terapia a lungo termine a base di dexketoprofene, la funzione epatica, renale e l'emocromo devono essere regolarmente controllati.

Reazioni severe di ipersensibilità acuta (shock anafilattico, per esempio) sono state osservate molto raramente. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di ipersensibilità severa a seguito dell'assunzione di Ketesse. Qualsiasi procedura medica necessaria deve essere avviata dagli operatori sanitari in base ai sintomi.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale presentano un rischio maggiore di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di serie complicazioni cutanee e leggere complicazioni infettive dei tessuti. Ad oggi, il contributo dei FANS nel peggioramento di queste

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'utilizzo di Ketesse in caso di varicella.

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrato con cautela a pazienti che soffrono di disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o connettivite mista.

Come altri FANS, il dexketoprofene può mascherare i sintomi delle infezioni. In casi isolati, in connessione temporale con l'uso di FANS è stato descritto un aggravamento delle infezioni dei tessuti molli. Si consiglia quindi al paziente di consultare immediatamente un medico, se segni di infezione batterica compaiono o peggiorano durante la terapia.

Ciascuna fiala di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione contiene 12.35 vol% di etanolo (alcol), cioè più di 200 mg per dose equivalenti a 5 ml di birra o 2,08 ml di vino per dose.
Il prodotto è nocivo per coloro che soffrono di alcolismo. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio quali ad esempio i pazienti con patologie epatiche o affetti da epilessia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza di impiego in bambini e adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) valgono in generale le seguenti interazioni:

Associazioni non consigliabili
- Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2) e alte dosi di salicilati (≥3 g/giorno): la somministrazione di differenti FANS insieme può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, a causa dell'effetto sinergico.
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4), a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastroduodenale. Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica e un monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eparine: aumento del rischio di emorragie (dovuto all'inibizione della funzione piastrinica e al danno alla mucosa gastroduodenale). Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio. .
- Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Litio (descritto con numerosi FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio, che possono raggiungere valori tossici (diminuisce l'escrezione renale del litio). Questo parametro richiede quindi monitoraggio durante avvio, adeguamento e interruzione del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato ad alte dosi di 15 mg/settimana o più: aumento della tossicità ematica del metotrexato a causa della riduzione della clearance renale da parte degli agenti antinfiammatori in generale.
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono risultare potenziati.

Associazioni che richiedono cautela

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Diuretici, ACE-inibitori, antibiotici aminoglicosidici e antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con ridotta funzione renale (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la cicloossigenasi e di ACE-inibitori, di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di antibiotici aminoglicosidici può causare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che di solito è reversibile. In caso di prescrizione combinata di dexketoprofene con un diuretico è essenziale assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato e monitorare la funzione renale all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
- Metotrexato a basse dosi, meno di 15 mg/settimana: aumenta la tossicità ematica del metotrexato a causa della riduzione della sua clearance renale da parte di agenti antiinfiammatori in generale. Controllo settimanale della conta ematica durante le prime settimane dell'associazione. Aumento della sorveglianza in presenza di insufficienza renale lieve e nell'anziano.
- Pentossifillina: aumenta il rischio di sanguinamento. Intensificare i controlli clinici e controllare più spesso la durata del sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumentata tossicità a carico della linea eritrocitaria a causa dell'azione sui reticolociti, con insorgenza di anemia grave una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. Controllare l'emocromo completo ed i reticolociti ogni una o due settimane durante il trattamento con i FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree dovuto al loro spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

<u>Associazioni da prendere in considerazione</u>
- Beta-bloccanti: il trattamento con un FANS può ridurre il loro effetto antipertensivo, inibendo la sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporine e tacrolimus: i FANS possono potenziare la nefrotossicità tramite effetti renali mediati dalle prostaglandine. Durante la terapia combinata deve essere valutata la funzione renale.
- Trombolitici: aumentato rischio di sanguinamento.
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: le concentrazioni plasmatiche di dexketoprofene possono aumentare; questa interazione può essere dovuta a un meccanismo inibitorio presso il sito di secrezione tubolare renale e di glucuronoconiugazione e richiede l'aggiustamento della dose di dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare la concentrazione plasmatica dei glicosidi.
- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della prostaglandino-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Antibiotici chinolonici: i dati ottenuti su animali indicano che alte dosi di chinoloni in associazione con FANS possono aumentare il rischio di convulsioni.
- Tenofovir: l'uso concomitante con FANS può aumentare l'azotemia e la creatinina, di conseguenza va monitorata la funzione renale per tenere sotto controllo una possibile influenza sinergica sulla funzione renale.
- Deferasirox: l'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale. Quando si somministra deferasirox con queste sostanze è necessario effettuare un rigoroso monitoraggio clinico.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Pemetrexed: l'uso concomitante con FANS può ridurre l'eliminazione del pemetrexed, pertanto occorre esercitare cautela nel somministrare dosi più alte di FANS; nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 45 e 79 ml/min), la somministrazione concomitante di pemetrexed con FANS deve essere evitata per 2 giorni prima e 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza
L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti avversi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. Dati da studi epidemiologici aumentano le preoccupazioni circa un aumento del rischio di aborto, di malformazione cardiaca e di gastroschisi in seguito all'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nei primi stadi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiaca è aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in base alla dose e alla durata della terapia. Negli animali è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine risulta in un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrio/fetale. Sono state inoltre segnalate incidenze maggiori di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, negli animali ai quali era stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Malgrado ciò, studi condotti su animali con dexketoprofene non hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza non deve essere somministrato dexketoprofene a meno che non sia chiaramente necessario. Se il dexketoprofene è usato in una donna che sta cercando di concepire, o durante il primo o secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta il più basso possibile e la durata della terapia deve essere la più breve possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle 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 oligoidramnios;

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che può determinare un travaglio ritardato o prolungato.

Allattamento
Non è noto se il dexketoprofene viene escreto nel latte umano. Ketesse è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Come per gli altri FANS, l'uso di Ketesse può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendono concepire. Nelle donne con difficoltà di concepimento o che sono sottoposte a indagini per infertilità si deve prendere in considerazione la cessazione della terapia con dexketoprofene.

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

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione può causare effetti indesiderati come capogiri,

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella che segue, secondo la classificazione per sistemi ed organi e ordinati in base alla loro frequenza, sono riportati gli eventi avversi, almeno potenzialmente correlati al dexketoprofene, risultanti da sperimentazioni cliniche e gli eventi avversi riferiti dopo l'immissione in commercio di Ketesse 50 mg/2 ml soluzione iniettabile o per infusione.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	**Comune (≥1/100,<1/10)**	**Non comune (≥1/1.000,<1/100)**	**Raro (≥1/10.000,<1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**
Patologie del sistema emolinfopoietico	----	Anemia	---	Neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	---	---	Edema della laringe	Reazione anafilattica, compreso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	---	---	Iperglicemia, ipoglicemia, ipertrigliceridemia, anoressia	---
Disturbi psichiatrici	---	Insonnia	---	---
Patologie del sistema nervoso	---	Cefalea, capogiro, sonnolenza	Parestesia, sincope	---
Patologie dell'occhio	---	Offuscamento della vista	---	---
Patologie dell'orecchio e del labirinto	---	---	Tinnito	---
Patologie cardiache	---	---	Extrasistole, tachicardia	---
Patologie vascolari	---	Ipotensione, vampate di calore	Ipertensione, tromboflebite superficiale	---
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	---	---	Bradipnea	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Dolore addominale, dispepsia, diarrea, stipsi, ematemesi, secchezza della bocca	Ulcera peptica, emorragia da ulcera peptica o perforazione da ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari	---	---	Lesione epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	---	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, aumento della sudorazione	Orticaria, acne	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	---	---	Rigidità muscolare, rigidità articolare, crampi muscolari, mal di schiena	---
Patologie renali e urinarie	---	---	Insufficienza renale acuta, poliuria, dolore renale, chetonuria, proteinuria	Nefrite o sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	---	---	Disturbi mestruali, disturbi prostatici	---
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nel punto di iniezione, reazione nel punto di iniezione incluso infiammazione	Piressia, affaticamento, dolore, sensazione di freddo	Brividi, edema periferico	---

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

	, ecchimosi o emorragia			
Esami diagnostici	---	---	Anomalie nei test di funzionalità epatica	---

Gli effetti indesiderati più comuni sono di natura gastrointestinale. Si possono manifestare ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatale, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono state riportate nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Meno frequentemente è stata osservata gastrite. In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Come nel caso degli altri FANS possono comparire i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che può comparire prevalentemente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o con patologie a carico del tessuto connettivo; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica, raramente agranulocitosi ed ipoplasia midollare).
Reazioni bollose, tra cui sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto rara).

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alte dosi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

4.9 Sovradosaggio

La sintomatologia dopo un sovradosaggio è ignota. Farmaci simili hanno prodotto disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, mal di testa).
In caso di assunzione o somministrazione accidentale eccessiva, adottare immediatamente una terapia sintomatica in funzione delle condizioni cliniche del paziente.
Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE17

Il dexketoprofene trometamolo è il sale trometaminico dell'acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propionico, un farmaco analgesico, antinfiammatorio e antipiretico appartenente al gruppo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (M01AE).

Meccanismo d'azione
Il meccanismo di azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei è connesso alla riduzione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

della sintesi delle prostaglandine mediante inibizione della via della ciclo-ossigenasi.
Nello specifico, si ha un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, PGG2 e PGH2, che producono le prostaglandine PGE1, PGE2, PGF2α e PGD2 ed anche la prostaciclina PGI2 e i trombossani (TxA2 e TxB2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione come le chinine, provocando un'azione indiretta che si aggiungerebbe all'azione diretta.

Effetti farmacodinamici
È stato dimostrato che il dexketoprofene è un inibitore delle attività di COX-1 e COX-2 in animali di laboratorio e nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica
Studi clinici eseguiti su molteplici modelli di dolore hanno dimostrato un'efficace attività analgesica del dexketoprofene.
L'efficacia analgesica del dexketoprofene intramuscolare ed endovenoso nella gestione del dolore da moderato a severo è stata indagata in numerosi modelli di dolore chirurgico (chirurgia ortopedica e ginecologico/addominale), nonché nel dolore muscolo-scheletrico (modello di dolore lombare acuto) e nella colica renale.

Negli studi eseguiti l'insorgenza dell'effetto analgesico è stata rapida e l'effetto analgesico di picco è stato raggiunto entro i primi 45 minuti. La durata dell'effetto analgesico dopo la somministrazione di 50 mg di dexketoprofene è solitamente di 8 ore.

Studi clinici sulla gestione del dolore postoperatorio hanno dimostrato che Ketesse soluzione iniettabile o per infusione, quando usato in associazione con oppioidi, ha ridotto significativamente il consumo di oppioidi. Negli studi sul dolore postoperatorio dove i pazienti hanno ricevuto morfina mediante un dispositivo analgesico comandato dal paziente, i pazienti trattati con dexketoprofene hanno richiesto una quantità di morfina significativamente inferiore (tra il 30 e il 40% in meno) rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo la somministrazione intramuscolare di dexketoprofene trometamolo all'uomo, le concentrazioni di picco vengono raggiunte dopo 20 minuti (intervallo da 10 a 45 minuti). Per singole dosi di 25-50 mg è stato dimostrato che l'area sotto la curva è proporzionale alla dose dopo la somministrazione intramuscolare o endovenosa.

Distribuzione
Come nel caso di altri prodotti medicinali con elevato legame delle proteine plasmatiche (99%), il volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0,25 l/kg. L'emivita di distribuzione era di circa 0,35 ore e l'emivita di eliminazione andava da 1 a 2,7 ore.
In studi farmacocinetici a dose multipla è stato osservato che, dopo l'ultima somministrazione intramuscolare o endovenosa, il Cmax e l'AUC non differivano da quelli ottenuti dopo una dose singola. Ciò indica che non si ha accumulo del farmaco.

Biotrasformazione ed eliminazione
Dopo la somministrazione di dexketoprofene trometamolo, nell'urina viene ottenuto solo l'enantiomero S-(+), a dimostrazione che nell'uomo non si verifica alcuna conversione all'enantiomero R.(-).
La principale via di eliminazione del dexketoprofene è una glucuronazione seguita da escrezione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

renale.

Anziani
In soggetti anziani sani (65 anni e oltre), l'esposizione era significativamente più alta che nei volontari giovani dopo dosi orali singole e ripetute (fino al 55%), mentre non vi sono differenze statisticamente significative nelle concentrazioni di picco e nel tempo per raggiungere la concentrazione di picco. L'emivita di eliminazione era più lunga dopo dosi singole e ripetute (fino al 48%), e la clearance totale apparente era ridotta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di genotossicità e immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo. Gli studi sulla tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevati (NOAEL) a dosi 2 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nelle scimmie, a dosaggi elevati, i principali effetti avversi osservati sono stati sangue nelle feci, diminuzione dell'aumento del peso corporeo e, alla dose massima, lesioni gastrointestinali erosive. Questi effetti sono comparsi a dosi che hanno determinato un'esposizione al farmaco 14-18 volte superiore alla massima dose raccomandata nell'uomo.
Non ci sono studi sul potenziale cancerogeno negli animali.
Come riscontrato per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene può causare modifiche nella sopravvivenza embrio/fetale in modelli animali, indirettamente attraverso una tossicità gastrointestinale delle madri gravide e direttamente sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96%)
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per adeguamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione non deve essere miscelata in un piccolo volume (per es. in una siringa) con soluzioni di dopamina, prometazina, pentazocina, petidina o idrossizina, perché questo causerebbe la precipitazione della soluzione.
Le soluzioni diluite per infusione ottenute come indicato nel paragrafo 6.6 non devono essere mescolate con prometazina o pentazocina.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.
Dopo la diluizione secondo le istruzioni di cui al paragrafo 6.6, la soluzione diluita, purché adeguatamente protetta dalla luce, si è dimostrata chimicamente stabile per 24 ore, se conservata a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, tempi di conservazione e condizioni prima dell'uso rientrano nella responsabilità

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'utente e normalmente non superano 24 ore a 2°- 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le fiale nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale colorate in vetro di tipo I contenenti 2 ml di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione.
Le confezioni contengono: 1, 5, 6, 10, 20, 50 o 100 fiale.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ketesse soluzione iniettabile o per infusione si è dimostrato compatibile quando miscelato a piccoli volumi (per es. in una siringa) con soluzioni iniettabili di eparina, lidocaina, morfina e teofillina.
Per la somministrazione come infusione endovenosa, il contenuto di una fiala (2 ml) di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione deve essere diluita in un volume di 30-100 ml di normale soluzione salina, soluzione di glucosio o soluzione di lattato di Ringer. La soluzione deve essere diluita in condizioni di asepsi e tenuta al riparo dalla luce (vedere paragrafo 6.3). La soluzione diluita è una soluzione limpida.
Ketesse soluzione iniettabile o per infusione, diluita in un volume di 100 ml di normale soluzione salina o soluzione di glucosio si è dimostrata compatibile con i seguenti farmaci: dopamina, eparina, idrossizina, lidocaina, morfina, petidina e teofillina.
Nessun assorbimento del principio attivo è stato riscontrato quando soluzioni diluite di Ketesse soluzione iniettabile o per infusione sono state conservate in sacchetti di plastica o in dispositivi di somministrazione in EVA (acetil vinil-acetato), CP (propionato di cellulosa), LDPE (polietilene a bassa densità) e PVC (cloruro di polivinile).
Ketesse soluzione iniettabile o per infusione è monouso, e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata. prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per accertarsi che sia limpida e incolore: non deve essere usata se si osserva la presenza di particolato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A. – Avenue de la Gare 1 – L-1611 Luxembourg
Rappresentante legale e concessionario per la vendita:
Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ketesse 50 mg/2 ml soluzione iniettabile o per infusione:
Confezione da 6 fiale - A.I.C. n. 033635044
Confezione ospedaliera da 100 fiale - A.I.C. n. 033635057

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Confezione da 1 fiala - A.I.C. n. 033635069
Confezione da 5 fiale - A.I.C. n. 033635071
Confezione da 10 fiale - A.I.C. n. 033635083
Confezione da 20 fiale - A.I.C. n. 033635095
Confezione da 50 fiale - A.I.C. n. 033635107

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2006
Data del rinnovo più recente: 8 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketesse 25 mg soluzione orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina di soluzione orale contiene: dexketoprofene 25 mg come dexketoprofene trometamolo.
Eccipienti con effetti noti: 2 g di saccarosio e 20 mg di metil paraidrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale in bustina.
Soluzione leggermente colorata con odore di limone e sapore dolce di agrume-limone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di breve durata delle affezioni dolorose acute d'intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico acuto, dismenorrea e dolore dentale.
Ketesse è indicato in pazienti adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:
In base alla natura e all'intensità del dolore, la dose raccomandata è generalmente di 25 mg ogni 8 ore. La dose giornaliera totale non deve superare i 75 mg.
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la dose minima efficace per il tempo strettamente necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).
Ketesse soluzione orale in bustina è indicato solo per i trattamenti di breve durata e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

Anziani:
Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia con la dose terapeutica più bassa (50 mg la dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato per l'adulto solo dopo che sarà stata accertata una buona tollerabilità. A causa del profilo di rischio (vedere paragrafo 4.4), gli anziani devono essere controllati con particolare attenzione.

Disfunzione epatica
I pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte (50 mg di dose giornaliera totale) sotto stretto controllo medico. Ketesse soluzione orale in bustina non deve essere usato in pazienti con disfunzione epatica grave.

Disfunzione renale:
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 60 – 89 ml/min) il dosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

iniziale deve essere ridotto a 50 mg di dose giornaliera totale (vedere paragrafo 4.4). Ketesse soluzione orale in bustina non deve essere usato in pazienti disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml / min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica:
Ketesse non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite e il prodotto non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
Uso orale. La soluzione orale deve essere presa direttamente dalla bustina o dopo aver mescolato l'intero contenuto in un bicchier d'acqua. Una volta aperta la bustina, deve essere consumato l'intero contenuto.
La concomitante somministrazione di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere le "Proprietà farmacocinetiche"), per cui in caso di dolore acuto si raccomanda di somministrare il farmaco almeno 15 minuti prima dei pasti.

4.3. Controindicazioni

Ketesse soluzione orale in bustina non deve essere somministrato nei seguenti casi:
- pazienti con ipersensibilità accertata verso il principio attivo, o verso qualsiasi altro FANS, o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti che hanno sviluppato asma, broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, orticaria o angioedema dopo esposizione a sostanze dal meccanismo di azione simile (per es. Acido acetilsalicilico, o altri FANS)
- pazienti con reazioni fotoallergiche o fototossiche note durante il trattamento con ketoprofene o fibrati;
- pazienti con anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlata a una precedente terapia con FANS;
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale in atto o un qualsiasi precedente anamnestico di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale;
- pazienti con dispepsia cronica;
- pazienti che hanno altri sanguinamenti in atto o disturbi della coagulazione;
- pazienti con morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina <59 ml/min);
- pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh 10-15);
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione;
- pazienti con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l´allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Usare con precauzione in pazienti con anamnesi di condizioni allergiche.
Deve essere evitato l'uso concomitante di KETESSE con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la più bassa dose efficace per il tempo strettamente necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito).

Sicurezza gastrointestinale
Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale potenzialmente fatali sono stati riferiti con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi premonitori o precedente anamnesi di seri eventi gastrointestinali. Quando nei pazienti cui viene somministrato Enatyum si verifica sanguinamento o un'ulcerazione gastrointestinale, la terapia deve essere immediatamente interrotta.
Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale aumenta con l'aumento

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

del dosaggio dei FANS nei pazienti con ulcera pregressa, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani.
Uso negli anziani: gli anziani presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose minima disponibile.
Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene, occorre indagare su pregresse esofagiti, gastriti e/o ulcere peptiche e assicurarsi della loro totale guarigione.
I pazienti con sintomi gastrointestinali o anamnesi di malattia gastrointestinale devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.
I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).
L'uso concomitante di agenti protettivi (per esempio misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e per i pazienti che ricevono una bassa dose concomitante di aspirina o di altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).
I pazienti con una anamnesi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto sanguinamento gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Si raccomanda cautela nei pazienti cui vengono somministrati contemporaneamente farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti quali warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina e agenti -antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale
Utilizzare con cautela nei pazienti con compromessa funzionalità renale. In questi pazienti l'uso di FANS può causare deterioramento della funzionalità renale, ritenzione di liquidi ed edema.
Occorre cautela, per un aumento del rischio di nefrotossicità, anche nei pazienti in terapia diuretica o che rischiano di sviluppare ipovolemia.
Durante il trattamento occorre garantire un'adeguata assunzione di liquidi per prevenire la disidratazione e il rischio di tossicità renale.

Come tutti i FANS, il prodotto può causare un aumento dell'azotemia e della creatininemia.
Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, si possono verificare effetti indesiderati a carico del rene che possono portare a nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

I pazienti anziani sono i più esposti al rischio di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica
Occorre cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Come gli altri FANS, può causare piccoli incrementi transitori di alcuni parametri della funzionalità epatica, e anche significativi aumenti di GOT e GPT. Nel caso di un rilevante incremento di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.
I pazienti anziani sono i più esposti a rischio di insufficienza della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Per i pazienti con una anamnesi di ipertensione e/o di insufficienza cardiaca da lieve a moderata è necessario un appropriato monitoraggio. Occorre prestare particolare cautela nei pazienti cardiopatici, specialmente se con anamnesi di insufficienza cardiaca poiché vi è aumento del rischio di scompenso cardiaco, dato che sono stati riportati ritenzione di liquidi ed edema in associazione all'uso di FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto a dosaggi

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

elevati e terapie protratte) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti per escludere tale rischio per il dexketoprofene.

Pertanto i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o patologie cerebrovascolari devono essere trattati con Ketesse solo dopo un'accurata valutazione. Analoga attenzione deve essere prestata prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e di prolungare il tempo di sanguinamento tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine. L'uso del dexketoprofene non è quindi raccomandato nei pazienti che ricevono un'altra terapia che interferisce con l'emostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di insorgenza di alterazioni della funzione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee (alcune delle quali fatali), comprese dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate, molto raramente, in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano a più alto rischio di insorgenza delle reazioni, nella maggior parte dei casi, entro il primo mese di trattamento. Alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro sintomo di ipersensibilità, la terapia con Ketesse deve essere interrotta.

Altre informazioni
Particolare cautela è richiesta nei pazienti con:
- anomalie congenite del metabolismo della porfirina (per esempio porfiria intermittente acuta);
- disidratazione;
- immediatamente dopo un importante intervento chirurgico.

Se il medico ritiene necessaria una terapia a lungo termine con dexketoprofene bisogna controllare regolarmente la funzionalità epatica, renale e l'emocromo.

Reazioni severe da ipersensibilità acuta (per es. shock anafilattico) sono state osservate in rarissimi casi. Il trattamento deve essere interrotto alla comparsa della prima manifestazione di reazioni severe di ipersensibilità dopo assunzione di Ketesse . A seconda dei sintomi, avviare immediatamente le procedure mediche necessarie, con personale medico qualificato.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un maggiore rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo specialmente in soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).
In casi eccezionali la varicella può essere associata a complicazioni infettive della pelle e dei tessuti molli. Ad oggi non può essere escluso un ruolo dei FANS nell'aggravamento di tali infezioni, per cui e consigliabile evitare l'uso di Ketesse nei pazienti con varicella.

Ketesse soluzione orale in bustina deve essere somministrato con cautela ai pazienti che soffrono di disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo.

Come altri FANS, il dexketoprofene può mascherare i sintomi di malattie infettive.

Popolazione pediatrica
Non e stata stabilita la sicurezza d´impiego nei bambini e negli adolescenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo farmaco può causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate) in quanto contiene metil paraidrossibenzoato.

Questo prodotto farmaceutico contiene 2 g di saccarosio per dose e questo deve essere tenuto in considerazione nel trattamento di pazienti con problemi ereditari gravi di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucrasi-isomaltasi e nei pazienti affetti da diabete mellito.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le seguenti interazioni sono caratteristiche dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in generale:

Associazioni non raccomandate:

- Altri FANS (inclusi inibitori selettivi della ciclo ossigenasi-2) e dosi elevate di salicilati (≥3 g/die): la somministrazione contemporanea di più FANS può aumentare il rischio di ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale a causa di un effetto sinergico.
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4), a causa dell'elevato legame proteico plasmatico del dexketoprofene, dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastro-duodenale. Se non e possibile evitare l'associazione, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eparine: rischio accresciuto di emorragia (dovuto all´inibizione della funzione piastrinica e al danno alla mucosa gastrointestinale). Se non è possibile evitare l'associazione, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Litio (descritto con molti FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio con il rischio di raggiungere valori tossici (escrezione renale del litio diminuita). Pertanto, questo parametro richiede un attento monitoraggio all'inizio, durante l'aggiustamento e alla fine del trattamento con dexketoprofene.
- Metotressato se usato a dosi elevate (≥ 15 mg/settimana): aumentata tossicità ematologica del metotressato a causa di una diminuzione della sua clearance renale, in generale con i FANS.
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere potenziati.

Associazioni che richiedono cautela:

- Diuretici, ACE-inibitori, antibiotici aminoglicosidi e antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e dei farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per esempio, pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la cicloossigenasi e di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di antibiotici aminoglicosidi può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, solitamente reversibile. In caso di prescrizione concomitante di dexketoprofene e di un diuretico, è essenziale garantire adeguata idratazione del paziente e controllare la funzionalità renale sia all'inizio del trattamento che periodicamente in seguito. La somministrazione concomitante di Ketesse e di diuretici risparmiatori di potassio può causare ipercalemia. Occorre monitorare le concentrazioni di potassio ematico (vedere paragrafo 4.4).
- Metotressato se usato a basse dosi (< 15 mg/settimana): aumentata tossicità ematologica del metotressato a causa di una diminuzione della sua clearance renale causata generalmente dai farmaci antinfiammatori. Controllare ogni settimana l'emocromo durante le prime settimane di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

terapia combinata. Aumentare la sorveglianza nei pazienti anziani e in presenza di insufficienza renale anche se lieve.
- Pentoxifillina: aumentato rischio di emorragia. Monitorare attentamente e controllare con maggiore frequenza il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: aumentato rischio di tossicità a carico della linea eritrocitaria per azione sui reticolociti, con possibile insorgenza di anemia grave una settimana dopo l´inizio del trattamento con i FANS.
- Sulfaniluree: i FANS possono aumentare l´effetto ipoglicemico delle sulfaniluree per saturazione dei siti di legame delle proteine plasmatiche.

Associazioni da valutare con attenzione:
- Beta-bloccanti: il trattamento con i FANS può diminuire il loro effetto antipertensivo a causa dell´inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporina e tacrolimus: i FANS possono potenziarne la nefrotossicità a causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia in combinazione controllare la funzionalità renale.
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Agenti anti-piastrinici e SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina): aumentato rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: può aumentare le concentrazioni plasmatiche del dexketoprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio a livello della secrezione del tubulo renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose di dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei glicosidicardioattivi.
- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della prostaglandina-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di antibiotici chinolonici in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Ketesse soluzione orale in bustina è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo dell'embrione o del feto. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza il dexketoprofene non deve essere somministrato se non quando strettamente necessario. Se dexketoprofene è usato da una donna in attesa di concepimento oppure 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 delle prostaglandine possono esporre il feto a:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

la madre e il neonato, a fine gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosaggi molto bassi;
- inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento
Non e noto se il dexketoprofene venga escreto nel latte materno. Ketesse soluzione orale in bustina è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Come con altri FANS, l'uso di dexketoprofene può danneggiare la fertilità femminile e non se ne raccomanda la somministrazione alle donne che desiderano avere una gravidanza. Nel caso di donne con difficoltà di concepimento o che stanno svolgendo esami per infertilità, valutare l'interruzione della somministrazione di dexketoprofene.

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

Ketesse soluzione orale in bustina può causare effetti indesiderati come capogiri, disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8. Effetti indesiderati

Gi eventi avversi riportati come possibilmente collegati al dexketoprofene negli studi clinici (formulazione in compresse), così come le reazioni avverse riferite dopo la commercializzazione di Ketesse soluzione orale in bustina sono incluse nella tabella sottostante, raggruppati per apparato ed elencati in ordine di frequenza:
Dato che i livelli plasmatici Cmax di dexketoprofene per la formulazioni in soluzione orale sono superiori a quelli riportati per la formulazione in compresse, non è possibile escludere un potenziale aumento del rischio di eventi avversi (gastrointestinali).

CLASSE/APPARATO/ORGANO	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1,000 a<1/100)	Raro (≥1/10,000 a<1/1,000)	Molto raro/ Casi isolati (<1/10,000)
Patologie del sistema emolinfatico	---	---	---	Neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	---	---	Edema della laringe	Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	---	---	Anoressia	---
Disturbi psichiatrici	---	Insonnia, ansia	---	---
Patologie del sistema nervoso	---	Cefalea, capogiri sonnolenza	Parestesia**,** sincope	---
Patologie dell'occhio	---	---	---	Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	---	Vertigini	---	Tinnito
Patologie cardiache	---	Palpitazioni	---	Tachicardia

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	---	Rossore	Ipertensione	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	---	---	Bradipnea	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea e/o vomito, dolori addominali, diarrea, dispepsia	Gastrite, stipsi, secchezza delle fauci, flatulenza	Ulcera peptica, emorragia o perforazione da ulcera peptica (vedi paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari	---	---	Danno epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	---	Eruzione cutanea	Orticaria, acne, sudorazione aumentata	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità, prurito
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	---	---	Dolore dorsale	---
Patologie renali ed urinarie	---	---	Insufficienza renale acuta, Poliuria	Nefrite o sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	---	---	Disturbo mestruale, patologia della prostata	---
Patologie sistemiche e disturbi nella sede di somministrazione	---	Affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	Edema periferico	---
Esami diagnositici	---	---	Anomalie nei test di funzionalità epatica	---

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze e precauzioni per l'uso). A seguito della somministrazione sono stati riportati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolori addominali, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Con minore frequenza e stata rilevata gastrite. In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Come con altri FANS possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

può verificarsi maggiormente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica, e più raramente agranulocitosi e ipoplasia midollare).
Reazioni bollose compresa sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto rari).

I risultati delle sperimentazioni cliniche e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto a dosi elevate e per lunghi periodi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
È importante segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del farmaco. Consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del farmaco. Ai professionisti sanitari viene chiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

La sintomatologia derivante da sovradosaggio non e nota. Prodotti medicinali simili hanno causato disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, mal di testa).
In caso di assunzione accidentale o eccessiva, adottare immediatamente un'adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche dei pazienti. Entro un'ora occorre somministrare carbone attivo se sono stati ingeriti più di 5 mg/kg da un adulto o un bambino.
Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE17.
Il dexketoprofene trometamolo è il sale di trometamina dell´acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio e antipiretico appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (M01AE).

Meccanismo d'azione
Il meccanismo di azione dei FANS è correlato alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine per mezzo dell'inibizione della via della cicloossigenasi. Specificamente, si verifica un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, le PGG_2 e PGH_2, che producono prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e PGD_2, ed anche prostaciclina PGI_2 e trombossani (TxA_2 e TxB_2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione, come le chinine, causando un'azione indiretta addizionale a quella diretta.

Effetti farmacodinamici
Il dexketoprofene ha dimostrato la sua efficacia nell´inibizione delle attività di COX-1 e COX-2 in animali da esperimento e nell´uomo.

Efficacia e sicurezza clinica
Studi clinici condotti su diversi modelli di dolore hanno dimostrato l´efficacia analgesica del dexketoprofene trometamolo. L´inizio dell´attività analgesica e stato ottenuto in alcuni studi 30 minuti dopo la somministrazione. L´effetto analgesico persiste per 4 - 6 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2. Proprietà farmacocinetiche

È stato condotto uno studio di bioequivalenza in volontari sani per comparare 25 mg di dexketoprofene soluzione orale con le compresse.

Assorbimento
Dopo la somministrazione, il dexketoprofene viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, e mostra la massima concentrazione plasmatica raggiunta dopo 15 minuti (intervallo 10 - 40 minuti) quando somministrato come soluzione orale.
Il confronto tra compresse orali di dexketoprofene e la soluzione orale ad un dosaggio di 25 mg ha evidenziato che le due formulazioni sono bioequivalenti in termini di biodisponibilità (AUC). Le concentrazioni al picco (Cmax) sono superiori di circa il 20% dopo la somministrazione della soluzione orale rispetto alle compresse.
Quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con il cibo, l´AUC della dose non varia, ma la Cmax del dexketoprofene diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata (tmax aumentata).

Distribuzione
L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene sono rispettivamente 0,35 e 1,65 ore. Come per altri farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche (99%), il suo volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0,25 l/kg. In studi farmacocinetici a dosi multiple e stato osservato che l'AUC dopo l'ultima somministrazione non differisce da quella ottenuta dopo un´unica dose, a riprova che non si verifica accumulo del farmaco.

Biotrasformazione
Dopo la somministrazione di dexketoprofene trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli di enantiomero S-(+), a dimostrazione che nell'uomo non si verifica conversione nell'enantiomero R-(-).

Eliminazione
Il principale meccanismo di eliminazione del dexketoprofene e la glucuronoconiugazione, seguita da escrezione renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, studi di tossicità a dose ripetuta, genotossicità, tossicità riproduttiva e immunofarmacologica confermano che non esistono speciali pericoli per l´uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevati (NOAEL) di 3 mg/kg/die.
I principali effetti avversi osservati a dosi elevate sono stati erosioni gastrointestinali e ulcere con sviluppo dose-dipendente.

Come riscontrato per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene può causare modifiche nella sopravvivenza embrio-fetale in modelli animali, indirettamente attraverso una tossicità gastrointestinale delle madri gravide e direttamente sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ammonio glicirrizinato
Neoesperidina-diidrocalcone
Metil paraidrossibenzoato
Saccarina di sodio
Saccarosio
Macrogol 400
Aroma di limone
Povidone K-90

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disodio fosfato anidro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua purificata

6.2. Incompatibilità
Non pertinente.

6.3. Periodo di validità
3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Ketesse soluzione orale in bustina viene fornito in bustine monodose realizzate in pellicola laminata di poliestere/ alluminio / polietilene a bassa densità. Ciascuna bustina contiene 10 ml di soluzione orale.
Ogni confezione contiene 20 monodose.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 – Lussemburgo

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033635374 - "25 MG SOLUZIONE ORALE IN BUSTINA" 20 BUSTINE MONODOSE IN PES/AL/LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketesse 25 mg granulato in bustina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene: dexketoprofene 25 mg come dexketoprofene trometamolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina.
Granulato di colore tra il bianco e il giallo tenue.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di breve durata delle affezioni dolorose acute di intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico, dismenorrea e dolore dentale.
Ketesse è indicato negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose efficace più bassa deve essere usata per la durata più breve necessaria per alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Adulti
In base alla natura e all'intensità del dolore, la dose raccomandata è generalmente di 25 mg ogni 8 ore. La dose giornaliera totale non deve superare i 75 mg.
Ketesse non è indicato per i trattamenti di lunga durata e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

Anziani
Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia con la dose terapeutica più bassa (dose giornaliera totale di 50 mg). Il dosaggio può

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato per l'adulto solo dopo che sia stata accertata una buona tollerabilità generale.
I pazienti anziani devono essere monitorati con particolare attenzione a causa del profilo di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
I pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosaggio ridotto (50 mg come dose giornaliera totale) e sotto stretto controllo medico. Ketesse non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3) .

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 60-89 ml/min) il dosaggio iniziale deve essere ridotto a 50 mg come dose giornaliera totale (vedere paragrafo 4.4) . Ketesse non deve essere usato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Ketesse non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite e il prodotto non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

Metodo di somministrazione
L'intera dose di una bustina deve essere posta direttamente sulla lingua e deglutita non appena i granuli si sono sciolti in bocca o bevendo un bicchiere d'acqua.
La somministrazione concomitante con il cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere paragrafo 5.2), quindi in caso di dolore acuto si raccomanda di somministrare il farmaco almeno 30 minuti prima dei pasti.

4.3. Controindicazioni

Ketesse non deve essere somministrato nei seguenti casi:
- pazienti con ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti che hanno sviluppato attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, orticaria o angioedema dopo esposizione a sostanze con meccanismo di azione simile (ad esempio l'acido acetilsalicilico o altri FANS);
- pazienti con storia di reazioni fotoallergiche o fototossiche durante il trattamento con ketoprofene o fibrati;
- pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlata a una precedente terapia con FANS;
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale in atto o qualsiasi precedente anamnestico di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale;

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- pazienti con dispepsia cronica;
- pazienti che hanno altri sanguinamenti in atto o disturbi emorragici;
- pazienti con morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- pazienti con insufficienza cardiaca grave;
- pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml/min);
- pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh 10-15);
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione;
- pazienti con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Somministrare con cautela a pazienti con anamnesi di condizioni allergiche.
Deve essere evitato l'uso concomitante di dexketoprofene con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo utilizzando la più bassa dose efficace per la durata strettamente necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito).

Sicurezza gastrointestinale
Emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale potenzialmente fatali sono stati riportati con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o precedente anamnesi di seri eventi gastrointestinali. Quando si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ketesse, il trattamento deve essere sospeso.
Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale aumenta con l'aumento del dosaggio dei FANS nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani.
Gli anziani presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose minima disponibile.

Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene occorre indagare su pregresse esofagiti, gastriti e/o ulcere peptiche e assicurarsi della loro totale guarigione. I pazienti con sintomi gastrointestinali o anamnesi di malattia gastrointestinale devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di eventuali disturbi digestivi, in particolare sanguinamento gastrointestinale.
I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché questa condizione può essere esacerbata (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’uso concomitante di agenti protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere preso in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che ricevono una bassa dose concomitante di acido acetilsalicilico o di altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).
I pazienti con un’anamnesi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (specialmente sanguinamento gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Si raccomanda cautela nei pazienti che assumono farmaci concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti quali warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale
Si deve usare cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti l'uso di FANS può provocare un deterioramento della funzionalità renale, ritenzione di liquidi ed edema. Occorre cautela anche nei pazienti in terapia con diuretici o in quelli che potrebbero sviluppare ipovolemia, a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità.
Durante il trattamento deve essere assicurata un'adeguata assunzione di liquidi per prevenire la disidratazione ed un possibile aumento associato della tossicità renale.

Come con tutti i FANS, il prodotto può causare un aumento dell'azotemia plasmatica e della creatinemia. Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, si possono verificare effetti avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.
I pazienti anziani sono i più esposti a rischio di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica
Occorre cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.
Come per altri FANS, può causare piccoli aumenti transitori di alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi di GOT e GPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.
I pazienti anziani sono i più esposti a rischio di insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata sono necessari un monitoraggio e una consulenza adeguati. Occorre prestare particolare cautela nei pazienti con storia di cardiopatia, specialmente se con anamnesi di insufficienza cardiaca poiché vi è un aumento del rischio di scompenso cardiaco, in quanto sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema in associazione alla terapia con FANS.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (in particolare ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti per escludere tale rischio per dexketoprofene.

Pertanto i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o patologie cerebrovascolari devono essere trattati con dexketoprofene dopo un'accurata valutazione. Analoga attenzione deve essere prestata prima di iniziare il trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e di prolungare il tempo di sanguinamento tramite l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Pertanto l'uso di dexketoprofene non è raccomandato in pazienti che stanno ricevendo altre terapie che interferiscono con l'emostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine, (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di insorgenza di alterazioni della funzione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

<u>Reazioni cutanee</u>
Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS. Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio di queste reazioni; l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketesse deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro sintomo di ipersensibilità.

In casi eccezionali la varicella può essere associata a complicazioni infettive gravi della cute e dei tessuti molli. Ad oggi non si può escludere il ruolo dei FANS nell'aggravamento di tali infezioni. Si consiglia quindi di evitare l'uso di Ketesse nei pazienti con varicella.

<u>Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti</u>

Dexketoprofene 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 questo medicinale è somministrato per il sollievo dal dolore correlato a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

sintomi persistono o peggiorano.

Altre informazioni
Particolare cautela è richiesta nei pazienti con:
- anomalie congenite del metabolismo delle porfirine (ad es. porfiria intermittente acuta)
- disidratazione
- subito dopo un intervento chirurgico importante.

Se il medico ritiene necessaria una terapia a lungo termine con dexketoprofene, devono essere controllati regolarmente la funzione epatica e renale e l'emocromo.

In rarissimi casi sono state osservate reazioni severe di ipersensibilità acuta (per es. shock anafilattico). Alla prima manifestazione di reazioni gravi di ipersensibilità in seguito all'assunzione di Ketesse il trattamento deve essere interrotto. A seconda dei sintomi, qualsiasi procedura necessaria dal punto di vista medico deve essere avviata da personale sanitario specializzato.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio più elevato di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Ketesse deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo.

Il consumo di alcol deve essere evitato poiché può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, specialmente se colpiscono il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

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

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza d´impiego nei bambini e negli adolescenti

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Le seguenti interazioni sono caratteristiche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in generale:

Associazioni non raccomandate:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Altri FANS (inclusi inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e dosi elevate di salicilati (≥3 g/die): la somministrazione contemporanea di più FANS può aumentare il rischio di ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale, a causa di un effetto sinergico.
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4), a causa dell'elevato legame proteico plasmatico del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastro-duodenale. Se l'associazione non può essere evitata, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eparine: rischio accresciuto di emorragia (dovuto all'inibizione della funzione piastrinica e al danno alla mucosa gastroduodenale). Se non è possibile evitare l'associazione, sono necessari una rigorosa osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Litio (descritto con molti FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio con il rischio di raggiungere valori tossici (diminuzione dell'escrezione renale del litio). Questo parametro richiede quindi un attento monitoraggio all'inizio, durante l'aggiustamento e alla fine del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato, utilizzato a dosi elevate, pari o superiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale, in generale da parte di agenti antinfiammatori.
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono risultare aumentati.

Associazioni che richiedono cautela:
- Diuretici, ACE inibitori, antibiotici aminoglicosidi e antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e dei farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la cicloossigenasi e di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o antibiotici aminoglicosidi può causare un ulteriore deterioramento della funzione renale, solitamente reversibile. In caso di prescrizione concomitante di dexketoprofene e di un diuretico, è essenziale assicurare un'adeguata idratazione del paziente e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).
- Metotrexato, se usato a basse dosi, inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale da parte generalmente di agenti antinfiammatori. Controllare settimanalmente l'emocromo durante le prime settimane di terapia in combinazione. Aumentare la sorveglianza nei pazienti anziani e in presenza di insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

anche se lieve.
- Pentoxifillina: aumentato rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare con maggiore frequenza il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: aumentato rischio di tossicità a carico della linea eritrocitaria per azione sui reticolociti, con possibile insorgenza di anemia grave una settimana dopo l'inizio del trattamento con FANS. Eseguire l'emocromo completo e la conta dei reticolociti una o due settimane dopo l'inizio del trattamento con il FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree per saturazione dei siti di legame delle proteine plasmatiche.

Associazioni da valutare con attenzione:
- Beta-bloccanti: il trattamento con i FANS può diminuire il loro effetto antipertensivo a causa dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporina e tacrolimus: i FANS possono potenziare la nefrotossicità a causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia, deve essere controllata la funzionalità renale.
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Agenti antipiastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dexketoprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio a livello della secrezione del tubulo renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose di dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei glicosidi cardioattivi.
- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della sintetasi delle prostaglandine possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Antibiotici chinolonici: studi sugli animali indicano che alte dosi di chinoloni in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni.
- Tenofovir: l'uso concomitante con FANS può aumentare l'azotemia e i livelli plasmatici di creatinina, di conseguenza occorre monitorare la funzione renale per tenere sotto controllo una possibile influenza sinergica sulla funzione renale.
- Deferasirox: l'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale. Quando si somministra deferasirox con queste sostanze è necessario effettuare uno stretto monitoraggio

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

clinico.
- Pemetrexed: l'uso concomitante con FANS può ridurre l'eliminazione del pemetrexed, pertanto si deve prestare attenzione nel somministrare dosi più elevate di FANS. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), la somministrazione concomitante di pemetrexed con FANS deve essere evitata per 2 giorni prima e 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di dexketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo dell'embrione o del feto. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache è risultato aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.
Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza il dexketoprofene deve essere somministrato solo in casi strettamente necessari. Se dexketoprofene è usato da una donna in attesa di concepimento oppure 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 delle 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 oligoidroamnios;
- la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:
  - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosaggi molto bassi;
  - inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

prolungamento del travaglio.

Allattamento
Non è noto se il dexketoprofene venga escreto nel latte materno. Il suo uso è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Come con altri FANS, l'uso di dexketoprofene può danneggiare la fertilità femminile e non se ne raccomanda la somministrazione alle donne che desiderano avere una gravidanza. Nel caso di donne con difficoltà di concepimento o che stanno svolgendo esami per infertilità, valutare l'interruzione dell'assunzione di dexketoprofene.

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

Questo medicinale può causare effetti indesiderati come capogiri, disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o usare macchinari può essere compromessa.

4.8. Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante, raggruppati per apparato ed elencati in ordine di frequenza, sono riportati gli eventi avversi possibilmente correlati con dexketoprofene nel corso di studi clinici (formulazione in compresse) e le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione di Ketesse granulato:

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	**Comune (da ≥1/100 a <1/10)**	**Non comune (da ≥1 / 1.000 a <1/100)**	**Raro (da ≥1 / 10.000 a <1 / 1.000)**	**Molto raro (<1 / 10.000)**
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia , trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Edema laringeo	Reazione anafilattica, incluso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia, ansia		
Patologie del sistema		Cefalea, capogiri,	Parestesia**,** sincope	

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1 / 1.000 a <1/100)	Raro (da ≥1 / 10.000 a <1 / 1.000)	Molto raro (<1 / 10.000)
nervoso		sonnolenza		
Patologie dell' occhio				Visione annebbiata
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		Tinnito
Patologie cardiache		Palpitazioni		Tachicardia
Patologie vascolari		Rossore	Ipertensione	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Bradipnea	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea e / o vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia	Gastrite, stipsi, bocca secca, flatulenza	Ulcera peptica, emorragia o perforazione da ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Danno epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Orticaria , acne, sudorazione aumentata	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità, prurito
Patologie del sistemamuscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena	
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale acuta, poliuria	Nefrite o sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e			Disturbo mestruale, disturbo	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1 / 1.000 a <1/100)	Raro (da ≥1 / 10.000 a <1 / 1.000)	Molto raro (<1 / 10.000)
della mammella			prostatico	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, dolore, astenia, Brividi febbrili, malessere	Edema periferico	
Esami diagnostici			Anomalie nei test di funzionalità epatica	

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono stati riportati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione della colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Con minore frequenza è stata rilevata gastrite. In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.
Come con altri FANS, possono comparire i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che può manifestarsi prevalentemente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o connettivite mista; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica e raramente agranulocitosi e ipoplasia midollare).
Reazioni bollose, tra cui sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto rara).

I risultati delle sperimentazioni cliniche e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto a dosi elevate e per lunghi periodi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di sospette reazioni avverse
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: http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sintomatologia derivante da sovradosaggio non è nota. Prodotti medicinali simili hanno causato disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, cefalea).
In caso di assunzione accidentale o eccessiva, adottare immediatamente un'adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Entro un'ora occorre somministrare carbone attivo se sono stati ingeriti più di 5 mg/kg da un adulto o un bambino.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE17
Il dexketoprofene trometamolo è il sale della trometamina dell'acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antinfiammatorio e antipiretico appartenente al classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (M01AE).

Meccanismo d'azione
Il meccanismo di azione dei FANS è correlato alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine per mezzo dell'inibizione della via della cicloossigenasi. Specificamente, si verifica un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, le PGG_2 e PGH_2, che producono le prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF2_\alpha$ e PGD_2, ed anche la prostaciclina PGI_2 e i trombossani (TxA2 e TxB2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione, come le chinine, causando un'azione addizionale oltre a quella diretta

Effetti farmacodinamici
Il dexketoprofene ha dimostrato la sua efficacia nell'inibizione delle attività di COX-1 e COX-2 in animali da esperimento e nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica
Studi clinici condotti su diversi modelli di dolore hanno dimostrato l'efficacia analgesica del dexketoprofene. L'inizio dell'attività analgesica è stato ottenuto in alcuni studi 30 minuti dopo la somministrazione. L'effetto analgesico persiste per 4-6 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Uno studio di bioequivalenza è stato condotto su volontari sani per confrontare dexketoprofene 25 mg granulato in bustina con

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

le compresse rivestite con film.

Assorbimento
Dopo la somministrazione orale del granulato in bustina, il dexketoprofene trometamolo viene assorbito rapidamente; le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 0,25-0,83 ore se somministrato con acqua e dopo 0,25-2,00 ore se somministrato senza acqua.
Nello studio di bioequivalenza il dexketoprofene 25 mg granulato in bustina somministrato con l'acqua era bioequivalente alle compresse rivestite con film sia in termini di esposizione totale (AUC) che di picco di concentrazione (Cmax). Dexketoprofene 25 mg granulato in bustina somministrato senza acqua ha dimostrato di essere bioequivalente alle compresse rivestite con film in termini di AUC, mentre la Cmax è stata leggermente inferiore per i granuli in bustina rispetto alla compressa rivestita con film. Questa piccola differenza nella Cmax implica una differenza trascurabile nella biodisponibilità, leggermente al di fuori del range di accettazione del 20% (cioè 20,35%).

Quando somministrato in concomitanza con il cibo, l'AUC non cambia, ma la Cmax del dexketoprofene diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata (aumento del tmax).

Distribuzione
L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene sono rispettivamente 0,35 e 1,65 ore. Come per altri farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche (99%), il suo volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0,25 l/kg.
In studi farmacocinetici a dosi multiple è stato osservato che l'AUC dopo l'ultima somministrazione non differisce da quella ottenuta dopo un'unica dose, indicando che non si verifica accumulo di farmaco.

Biotrasformazione
Dopo la somministrazione di dexketoprofene trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli di enantiomero S-(+), a dimostrazione che nell'uomo non si verifica conversione nell'enantiomero R-(-).

Eliminazione
La principale via di eliminazione del dexketoprofene è la glucuronoconiugazione seguita da escrezione renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e immunofarmacologia. Gli studi di tossicità cronica condotti su topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevanti (NOAEL) a dosi 2 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo.
Nelle scimmie, a dosaggi più elevati, i principali effetti avversi

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).

osservati sono stati sangue nelle feci, diminuzione dell'aumento di peso corporeo e, alla dose massima, lesioni gastrointestinali erosive. Questi effetti sono comparsi a dosi che hanno determinato un'esposizione al farmaco 14-18 volte superiore alla massima dose raccomandata nell'uomo.
Non sono disponibili studi sul potenziale cancerogeno del dexketoprofene negli animali.
Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata ottenuta negli studi sul ketoprofene nei topi e nei ratti, tuttavia in quest'ultima specie lo studio è stato inconcludente a causa della bassa sopravvivenza.
Come riscontrato per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene può causare modifiche nella sopravvivenza embrio-fetale in modelli animali, sia indirettamente, attraverso la tossicità gastrointestinale delle madri gravide, sia direttamente sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Copolimero di metacrilato butilato basico
Silice colloidale anidra
Mannitolo (E 421)
Aroma di lime (contenente aroma naturale di lime, gomma arabica e trigliceridi a catena media)
Sucralosio

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

30 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Bustine monodose in polietilene tereftalato-alluminio-polietilene.

Confezioni da 2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 bustine a confezione oppure confezione multipla contenente 500 bustine a confezione (5 confezioni da 100).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC:
Menarini International Operations Luxembourg S.A. - Avenue de la Gare, 1 Lussemburgo
Rappresentante legale e concessionario di vendita:
Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI), Italia

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033635475 - 25 mg granulato in bustina, 2 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635487 - 25 mg granulato in bustina, 4 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635499 - 25 mg granulato in bustina, 10 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635501 - 25 mg granulato in bustina, 20 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635513 - 25 mg granulato in bustina, 30 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635525 - 25 mg granulato in bustina, 50 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635537 - 25 mg granulato in bustina, 100 bustine monodose in PET/AL/PE
AIC n. 033635549 - 25 mg granulato in bustina, 5X100 bustine monodose in PET/AL/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2021

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).