

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketoprofene Sandoz 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ketoprofene
Eccipiente con effetto noto: saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ketoprofene Sandoz è indicato nel trattamento di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

La dose è di 200 mg una volta al giorno. Le capsule rigide a rilascio prolungato di Ketoprofene Sandoz vanno assunte per via orale dopo un pasto.

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere anche paragrafo 4.4).

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).

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale ed anziani

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ketoprofene Sandoz è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità,

quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8)

Ketoprofene Sandoz è controindicato anche nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di terapia diuretica intensiva
- leucopenia e piastrinopenia
- insufficienza cardiaca grave
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione
- diatesi emorragica
- soggetti con emorragie in atto
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- insufficienza renale grave
- soggetti con disturbi emostatici

Ketoprofene Sandoz è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) ed in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

L'uso concomitante di Ketoprofene Sandoz con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione:

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

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

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ketoprofene Sandoz il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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

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

Anziani:

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

Reazioni cutanee:

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

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

Si deve monitorare attentamente la funzionalità renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia diuretica, con insufficienza renale cronica in particolare se pazienti anziani. In tali pazienti la somministrazione di ketoprofene può causare una riduzione del flusso ematico renale, causato dall'inibizione delle prostaglandine e portare a scompenso renale (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche, si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante le terapie a lungo termine. Con ketoprofene sono stati segnalati rari casi di ittero e epatite.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

È stato riportato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e ictus) nei pazienti trattati per il dolore perioperatorio con FANS nel contesto di un intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

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

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

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

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

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

Patologie respiratorie:

Pazienti con asma associata a riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali presentano un rischio più elevato di allergie all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi d'asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

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

Disturbi visivi

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

- Altri antiinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.
- Anticoagulanti: aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
 - eparina;
 - antagonisti della vitamina K (come warfarin);
 - inibitori dell'aggregazione piastrinica (come ticlopidina e clopidogrel);
 - inibitori della trombina (come dabigatran);
 - inibitori diretti del fattore Xa (come apixaban, rivaroxaban, edoxaban).I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere seguiti attentamente.
- Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici per via di una ridotta escrezione renale del litio. Dove necessario, i livelli plasmatici di litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.
- Metotrexato, a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (>15 mg/settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA:

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim): il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori.

Il rischio di iperpotassiemia è rafforzato quando i medicinali sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Diuretici: pazienti che stanno assumendo dei diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati, presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II:
In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ketoprofene Sandoz in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).
- Metotrexato, a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale, o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.
- Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, vi è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE:

- Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antiipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).
- Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento. Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. L'uso di diversi medicinali antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): aumentato rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost
- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.
- Mifepristone: L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio

- maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di FANS potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza Ketoprofene Sandoz non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ketoprofene Sandoz è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile. In seguito all'esposizione a Ketoprofene Sandoz per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Ketoprofene Sandoz deve essere interrotto.

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

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, al termine fine della gravidanza, a:

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

Di conseguenza Ketoprofene Sandoz è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

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

Allattamento

Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene

non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

I pazienti devono essere informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e, in caso di presenza di tali sintomi, devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Ketoprofene Sandoz può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

- raro: anemia dovuta a sanguinamento, leucopenia
- non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, aplasia midollare, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

- non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

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

Disturbi psichiatrici

- non nota: depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nevoso

- non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza
- raro: parestesia
- non nota: meningite asettica, convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

- raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- raro: tinnito

Patologie cardiache

- non nota: insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni e tachicardia

Patologie vascolari

- non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- raro: attacchi d'asma
- non nota: broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico e altri FANS), riniti, dispnea

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

- comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
- non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite
- raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite
- non nota: esacerbazione di coliti e del morbo di Crohn, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), pancreatite, melena, ematemesi

Patologie epatobiliari

- raro: epatiti, aumento dei livelli delle transaminasi, aumento della bilirubina sierica dovuto a malattie epatiche, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- non comune: rash, prurito
- non nota: fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, orticaria, angioedema, eritema, reazioni bollose comprese sindrome di Stevens- Johnson e di Lyell, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie renali e urinarie

- non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulare interstiziale, sindrome nefrosica, anomalità nei test della funzionalità renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- non comune: edema, affaticamento

Esami diagnostici

- raro: aumento ponderale

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto ad alte dosi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (per esempio 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi fino a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati di natura benigna e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene. In caso di sospetto di un grave sovradosaggio, si raccomanda la lavanda gastrica e l'istituzione di terapie di supporto e sintomatiche per compensare la disidratazione, per monitorare la funzione renale e per correggere l'acidosi qualora presente.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del medicinale dal circolo. Poiché Ketoprofene Sandoz capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione a dimissione regolata è plausibile ritenere che il ketoprofene continui ad essere assorbito per 16 ore a partire dal momento dell'assunzione.

Se il paziente è portato all'osservazione del medico entro breve tempo dall'ingestione di dosi eccessive, va praticato un lavaggio gastrico allo scopo di recuperare i granuli ancora presenti nello stomaco, che sono riconoscibili nel contenuto gastrico. Il trattamento è comunque sintomatico e di sostegno.

Dovrebbe altresì essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivato in un tentativo di ridurre l'assorbimento del ketoprofene a cessione lenta.

Negli adulti i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, capogiri, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale. Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei

Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene è un medicinale ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinina; attività antiaggregante piastrinica.

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

È infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non oppioide in cui sono coinvolte strutture sopraspinali quali i recettori glutamato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene Sandoz capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione di ketoprofene a cessione controllata in funzione del pH, concepita per una sola somministrazione al giorno della dose terapeutica richiesta.

Assorbimento

Ketoprofene viene assorbito in modo rapido e completo dal tratto gastrointestinale. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti entro 60 – 90 minuti dalla somministrazione orale. Se somministrato con il cibo, il tasso di assorbimento viene ridotto così da avere picchi di concentrazione plasmatica ridotti e ritardati (C_{max}); tuttavia la biodisponibilità totale non risulta alterata. Con le capsule rigide a rilascio prolungato il picco della concentrazione plasmatica si verifica dopo 6-8 ore. Con la somministrazione di questa formulazione con cibi ad alto contenuto calorico è stata osservata una riduzione del 13% della biodisponibilità.

Distribuzione

Il medicinale si lega alle proteine plasmatiche per il 99%.

Ketoprofene si diffonde nel liquido sinoviale ed ai tessuti intra articolari, capsulari, sinoviali e tendinei.

Il ketoprofene attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore. Il volume di distribuzione è di circa 7 L.

Dopo il raggiungimento del plateau (quinta e dodicesima ora), i livelli di ketoprofene si riducono con emivita apparente di 3-4 ore. Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute.

Biotrasformazione

La biotrasformazione di ketoprofene è caratterizzata da due vie principali, idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico, di cui la seconda rappresenta la via principale nell'uomo.

L'escrezione in forma immodificata è minima (meno dell'1%). Quasi tutto il medicinale viene eliminato nelle urine in forma immodificata, il 65 – 85% della dose somministrata viene glucuronizzato.

Escrezione

Il 50% della dose di ketoprofene viene escreta attraverso le urine. Entro 5 giorni dalla somministrazione circa il 75% - 90% della dose viene escreta principalmente nelle urine.

L'eliminazione attraverso le feci è minima (1 a 8 %).

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

L'assorbimento del ketoprofene non viene modificato; vi è un allungamento dell'emivita (3 ore) e una riduzione della clearance renale e plasmatica.

Pazienti con insufficienza renale

Si verificano una riduzione della clearance renale e plasmatica ed un aumento dell'emivita correlate alla gravità dell'insufficienza renale.

Pazienti con insufficienza epatica

Non vi sono cambiamenti significativi nella clearance plasmatica ed emivita di eliminazione. Tuttavia la frazione libera è all'incirca raddoppiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di ketoprofene. La DL₅₀ nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais), povidone K30, ammonio metacrilato copolimero tipo B, talco.

Costituenti della capsula: gelatina; titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/alluminio contenente 30 capsule rigide a rilascio prolungato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 025149093 - 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 30 capsule rigide a rilascio prolungato in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/06/2001 - 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO