

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dexketoprofene Sandoz 12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 18,45 mg di dexketoprofene trometamolo equivalenti a 12,5 mg di dexketoprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse di colore bianco, biconvesse, di forma cilindrica, senza linea di incisione con DT1 inciso su un lato.

Dimensioni delle compresse: 3,4 mm x 7,1 mm  $\pm$  0,3 mm

### 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).

Dexketoprofene Sandoz non è indicato nei trattamenti a lungo termine e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

*Popolazione pediatrica*

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

*Anziani*

Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia al limite inferiore dell'intervallo terapeutico (50 mg di dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato 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 sottoposti a stretto controllo medico. Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza 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). Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina  $\leq$ 59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

### Metodo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La somministrazione concomitante di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere paragrafo 5.2), pertanto in caso di dolore acuto si raccomanda che la somministrazione avvenga almeno 30 minuti prima dei pasti.

## **4.3 Controindicazioni**

Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato nei seguenti casi:

- pazienti con ipersensibilità alla sostanza attiva, o ad altri FANS, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- pazienti nei quali sostanze con 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
- note reazioni fotoallergiche o fototossiche 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 in corso /emorragia gastrointestinale o con anamnesi di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione;
- pazienti con dispepsia cronica
- pazienti che hanno altro sanguinamento in corso o disturbi della coagulazione
- pazienti con malattia 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 Child-Pugh 10 – 15)
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione
- pazienti con disidratazione severa (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi)
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Usare con precauzione in pazienti con storia di condizioni allergiche.

L'uso concomitante di Dexketoprofene Sandoz 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 qualsiasi fase 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 Dexketoprofene Sandoz, il trattamento deve essere sospeso.

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 nei pazienti anziani.

#### *Anziani*

Gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi ultimi devono cominciare il trattamento con la dose più bassa possibile.

Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene trometamolo, 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 monitorati 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 della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

#### Sicurezza renale

Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione delle funzioni renali. In questi pazienti, l'uso di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale, ritenzione idrica ed edema. E' necessaria cautela anche nei pazienti in terapia con diuretici o quelli che potrebbero sviluppare ipovolemia in quanto vi è un aumento del rischio di nefrotossicità.

Un'adeguata assunzione di liquidi dovrebbe essere garantita durante il trattamento per prevenire la disidratazione e un possibile associato aumento della tossicità renale.

Come tutti i FANS, questo medicinale può causare un aumento dell'azotemia e della creatinemia. 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 hanno maggiori probabilità di essere affetti da insufficienza renale (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 aumenti significativi delle SGOT e SGPT. Nel caso si verifichi un significativo incremento di tali parametri, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di essere affetti da compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva di ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata

Da usarsi con particolare cautela nei pazienti con storia di cardiopatia, in particolare quelli con pregressi episodi di insufficienza cardiaca, a causa di un aumento del rischio di scatenare una insufficienza cardiaca, 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 (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per dexketoprofene trometamolo.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexketoprofene trometamolo 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 trometamolo 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 alterazioni della funzionalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

#### Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune di esse fatali, incluso dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). 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 Dexketoprofene Sandoz deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Altre informazioni

E' richiesta particolare cautela in pazienti con:

- malattia congenita del metabolismo della porfirina (porfiria intermittente acuta ad esempio)
- disidratazione
- subito dopo chirurgia maggiore

Se il medico ritiene necessaria una terapia a lungo termine con dexketoprofene, la funzionalità epatica e renale e la conta ematica devono essere regolarmente controllate.

Reazioni acute gravi di ipersensibilità (shock anafilattico, ad esempio) sono state osservate in occasioni molto rare. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di gravi reazioni di ipersensibilità dopo l'assunzione di Dexketoprofene Sandoz. A seconda dei sintomi, tutte le procedure mediche necessarie devono essere avviate da operatori sanitari specializzati.

I pazienti con asma combinata con 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 provocare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di complicanze di gravi infezioni cutanee e dei tessuti molli. Ad oggi, non può essere escluso il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di dexketoprofene trometamolo in caso di varicella.

Il dexketoprofene trometamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da patologie ematologiche, lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo.

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

#### Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza d'uso 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, incluse dosi elevate di salicilati ( $\geq 3$  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 warfarin (vedere paragrafo 4.4) a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e danno alla mucosa gastroduodenale. Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eeparine: 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'inizio, l'aggiustamento e l'interruzione del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato, usato a dosi elevate di 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.

##### *Associazioni che richiedono cautela:*

- 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).

- Metotrexato, usato a basse 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 in caso di insufficienza renale anche lieve, oltre che nel paziente anziano.
- 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 la conta dei reticolociti ogni una o due settimane dopo l'inizio del trattamento con FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree per spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

#### *Combinazioni da valutare con attenzione*

- 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 causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia di associazione, la funzione renale va tenuta sotto controllo.
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Agenti antiaggreganti ed inibitori selettivi della ricaptazione 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: i FANS non devono essere impiegati per 8-12 giorni dal termine della somministrazione di mifepristone a causa del rischio teorico che gli inibitori della prostaglandina-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone
- Antibiotici chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di chinoloni in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio dell'insorgere di convulsioni.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Dexketoprofene Sandoz 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%. 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 di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Tuttavia, gli studi condotti sugli animali con il dexketoprofene trometamolo non hanno indicato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, il dexketoprofene trometamolo non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il dexketoprofene trometamolo è usato da una donna che sta cercando di concepire, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere mantenute la dose più bassa possibile e la durata del trattamento 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 oligo-idroamnios;

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 un ritardo o prolungamento del travaglio.

#### *Allattamento*

Non è noto se dexketoprofene sia escreto nel latte materno umano.

#### *Fertilità*

Come con altri FANS, l'uso di dexketoprofene può ridurre la fertilità nella donna e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, occorre prendere in considerazione la sospensione del trattamento con dexketoprofene.

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

Dexketoprofene trometamolo ha lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa della possibilità che si sviluppino capogiri o sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi, probabilmente correlati con dexketoprofene trometamolo, verificatisi durante il corso degli studi clinici e le reazioni avverse, verificatesi dopo la commercializzazione di dexketoprofene, sono riportati nella tabella sottostante, raggruppati secondo la classificazione per sistemi ed organi ed elencati in ordine di frequenza:

Le categorie di frequenza illustrate utilizzano la seguente convenzione:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  fino a  $<1/10$ )

Non comuni ( $\geq 1/1.000$  fino a  $<1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  fino a  $<1/1.000$ )

Molto rari ( $<1/10.000$ )

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	---	---	---	neutropenia trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	---	---	edema della laringe	reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	---	---	anoressia	---
<b>Disturbi psichiatrici</b>	---	insonnia; ansia	---	---
<b>Patologie del sistema</b>	---	cefalea,	parestesia,	---

<b>nervoso</b>		capogiri, sonnolenza	sincope	
<b>Patologie dell'occhio</b>	---	---	---	offuscamento della vista
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	---	vertigini	---	tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	---	palpitazioni	---	tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	---	vampate di calore	ipertensione	ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	---	---	bradipnea	broncospasmo, dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	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
<b>Patologie epatobiliari</b>	---	---	epatite	lesione epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	---	rash	orticaria, acne, aumento della sudorazione	sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità, prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	---	---	mal di schiena	---
<b>Patologie renali e urinarie</b>	---	---	insufficienza renale acuta, poliuria	nefrite o sindrome nefrosica
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	---	---	disturbi mestruali; disturbi prostatici	---
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	---	affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	edema periferico	---
<b>Esami diagnostici</b>	---	---	anomalie nei test di funzionalità epatica	---

Gastrointestinale: gli effetti indesiderati osservati più comunemente 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). 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 ( particolarmente 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 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **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 una adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Se sono stati ingeriti più di 5 mg/Kg da un adulto o da un bambino occorre somministrare carbone attivato entro un'ora.

Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori ed antireumatici, non steroidei: 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 farmaci antinfiammatori non steroidei (M01AE).

Meccanismo d'azione

Il meccanismo di azione degli antinfiammatori non steroidei è correlato alla riduzione 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<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, che producono prostaglandine PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  e PGD<sub>2</sub>, ed anche prostaciclina PGI<sub>2</sub> e trombossani (TxA<sub>2</sub> e TxB<sub>2</sub>). 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.

Sicurezza ed efficacia 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

Dopo somministrazione orale di dexketoprofene trometamolo nell'uomo, la  $C_{max}$  viene raggiunta dopo 30 minuti (range 15-60 minuti).

Quando il farmaco viene somministrato in presenza di cibo, l'AUC non varia, comunque la  $C_{max}$  del dexketoprofene trometamolo diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata ( $t_{max}$  aumentata).

### Distribuzione

L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene trometamolo 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 trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli dell'enantiomero S-(+) dimostrando così che nell'uomo non si produce inversione nell'enantiomero R-(-).

La via di eliminazione principale per dexketoprofene è 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 immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato una "dose senza effetto avverso osservabile" (NOAEL) di 3 mg/kg/die. I principali effetti avversi osservati alle dosi elevate sono stati erosioni gastrointestinali e ulcere dose-dipendenti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti del nucleo della compressa:

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Glicerolo distearato

Eccipienti del rivestimento:

Ipromellosa (E-464)

Titanio diossido (E-171)

Macrogol 400

### 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. Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister (PVC-PVDC/alluminio).

Dexketoprofene Sandoz 12,5 mg compresse rivestite con film: confezioni da 20 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 042369013 - "12,5 mg Compresse rivestite con film" 20 Compresse in Blister Pvc/Pvdc/Al

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11/01/2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dexketoprofene Sandoz 25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 36,9 mg di dexketoprofene trometamolo equivalenti a 25 mg di dexketoprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse di colore bianco, biconvesse, di forma cilindrica, con linea di incisione e con DT2 inciso su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Dimensioni delle compresse: 3,9 mm x 9,3 mm ± 0,3 mm

### 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).

Dexketoprofene Sandoz non è indicato nei trattamenti a lungo termine e la somministrazione va limitata al solo periodo sintomatico.

*Popolazione pediatrica*

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

*Anziani:*

Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia al limite inferiore dell'intervallo terapeutico (50 mg di dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato 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 sottoposti a stretto controllo medico. Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza 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). Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina  $\leq$  59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### Metodo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La somministrazione concomitante di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere paragrafo 5.2), pertanto in caso di dolore acuto si raccomanda che la somministrazione avvenga almeno 30 minuti prima dei pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Dexketoprofene Sandoz non deve essere usato nei seguenti casi:

- pazienti con ipersensibilità alla sostanza attiva o ad altri FANS, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- pazienti nei quali sostanze con 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
- note reazioni fotoallergiche o fototossiche 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 in corso /emorragia gastrointestinale o con anamnesi di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione
- pazienti con dispepsia cronica
- pazienti che hanno altro sanguinamento in corso o disturbi della coagulazione
- pazienti con malattia 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 Child-Pugh 10 – 15)
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione
- pazienti con disidratazione severa (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi)
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Usare con precauzione in pazienti con storia di condizioni allergiche.

L'uso concomitante di Dexketoprofene Sandoz 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 qualsiasi fase 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 Dexketoprofene Sandoz, il trattamento deve essere sospeso.

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 nei pazienti anziani.

#### *Anziani*

Gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi ultimi devono cominciare il trattamento con la dose più bassa possibile.

Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene trometamolo, 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 monitorati 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 della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

#### **Sicurezza renale**

Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione delle funzioni renali. In questi pazienti, l'uso di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale, ritenzione idrica ed edema. E' necessaria cautela anche nei pazienti in terapia con diuretici o quelli che potrebbero sviluppare ipovolemia in quanto vi è un aumento del rischio di nefrotossicità.

Un'adeguata assunzione di liquidi dovrebbe essere garantita durante il trattamento per prevenire la disidratazione e un possibile associato aumento della tossicità renale.

Come tutti i FANS, questo 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 hanno maggiori probabilità di essere affetti da insufficienza renale (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 aumenti significativi delle SGOT e SGPT. Nel caso si verifichi un significativo incremento di tali parametri, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di essere affetti da compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata

Da usarsi con particolare cautela nei pazienti con storia di cardiopatia, in particolare quelli con pregressi episodi di insufficienza cardiaca, a causa di un aumento del rischio di scatenare una insufficienza cardiaca, 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 (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per dexketoprofene trometamolo.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexketoprofene trometamolo 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 trometamolo 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 alterazioni della funzionalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

#### Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune di esse fatali, incluso dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). 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 Dexketoprofene Sandoz deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Altre informazioni

E' richiesta particolare cautela in pazienti con:

- malattia congenita del metabolismo della porfirina (porfiria intermittente acuta ad esempio)
- disidratazione
- subito dopo chirurgia maggiore

Se il medico ritiene necessaria una terapia a lungo termine con dexketoprofene, la funzionalità epatica e renale e la conta ematica devono essere regolarmente controllate.

Reazioni acute gravi di ipersensibilità (shock anafilattico, ad esempio) sono state osservate in occasioni molto rare. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di gravi reazioni di

ipersensibilità dopo l'assunzione di Dexketoprofene Sandoz. A seconda dei sintomi, tutte le procedure mediche necessarie devono essere avviate da operatori sanitari specializzati.

I pazienti con asma combinata con 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 provocare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di complicanze di gravi infezioni cutanee e dei tessuti molli. Ad oggi, non può essere escluso il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di dexketoprofene trometamolo in caso di varicella.

Il dexketoprofene trometamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da patologie ematologiche, lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo.

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

#### Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza d'uso 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, incluse dosi elevate di salicilati ( $\geq 3$  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 warfarin (vedere paragrafo 4.4) a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e danno alla mucosa gastroduodenale. Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Eeparine: 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'inizio, l'aggiustamento e l'interruzione del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato, usato a dosi elevate di 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.

#### *Associazioni che richiedono cautela:*

- 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).

- Metotrexato, usato a basse 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 in caso di insufficienza renale anche lieve, oltre che nel paziente anziano.
- 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 la conta dei reticolociti ogni una o due settimane dopo l'inizio del trattamento con FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree per spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

#### *Combinazioni da valutare con attenzione:*

- 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 causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia di associazione la funzione renale va tenuta sotto controllo.
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Agenti antiaggreganti ed inibitori selettivi della ricaptazione 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: i FANS non devono essere impiegati per 8-12 giorni dal termine della somministrazione di mifepristone a causa del rischio teorico che gli inibitori della prostaglandina-sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone
- Antibiotici chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di chinoloni in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio dell'insorgere di convulsioni.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Dexketoprofene Sandoz 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%. 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 di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Tuttavia, gli studi condotti sugli animali con il dexketoprofene trometamolo non hanno indicato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, il dexketoprofene trometamolo non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il dexketoprofene trometamolo è usato da una donna che sta cercando di concepire, o

durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere mantenute la dose più bassa possibile e la durata del trattamento 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 oligo-idroamnios;

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 un ritardo o prolungamento del travaglio.

#### *Allattamento*

Non è noto se dexketoprofene sia escreto nel latte materno umano.

#### *Fertilità*

Come con altri FANS, l'uso di dexketoprofene può ridurre la fertilità nella donna e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, occorre prendere in considerazione la sospensione del trattamento con dexketoprofene

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

Dexketoprofene trometamolo ha lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa della possibilità che si sviluppino capogiri o sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi, probabilmente correlati con dexketoprofene trometamolo, verificatisi durante il corso degli studi clinici e le reazioni avverse, verificatesi dopo la commercializzazione di dexketoprofene, sono riportati nella tabella sottostante, raggruppati secondo la classificazione per sistemi ed organi ed elencati in ordine di frequenza:

Le categorie di frequenza illustrate utilizzano la seguente convenzione:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  fino a  $<1/10$ )

Non comuni ( $\geq 1/1.000$  fino a  $<1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  fino a  $<1/1.000$ )

Molto rari ( $<1/10.000$ )

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	---	---	---	neutropenia trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	---	---	edema della laringe	reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	---	---	anoressia	---
<b>Disturbi psichiatrici</b>	---	insonnia; ansia	---	---
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	---	cefalea, capogiri, sonnolenza	parestesia, sincope	---
<b>Patologie dell'occhio</b>	---	---	---	offuscamento della vista
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	---	vertigini	---	tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	---	palpitazioni	---	tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	---	vampate di calore	ipertensione	ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	---	---	bradipnea	broncospasmo, dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	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
<b>Patologie epatobiliari</b>	---	---	epatite	lesione epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	---	rash	orticaria, acne, aumento della sudorazione	sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità, prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	---	---	mal di schiena	---
<b>Patologie renali e urinarie</b>	---	---	insufficienza renale acuta, poliuria	nefrite o sindrome nefrosica
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	---	---	disturbi mestruali; disturbi prostatici	---
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	---	affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	edema periferico	---
<b>Esami diagnostici</b>	---	---	anomalie nei test di funzionalità epatica	---

Gastrointestinale: gli effetti indesiderati osservati più comunemente 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). 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 (particolarmente 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 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 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 una adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Se sono stati ingeriti più di 5 mg/Kg da un adulto o da un bambino occorre somministrare carbone attivato entro un'ora.

Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori ed antireumatici, non steroidei; 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 farmaci antinfiammatori non steroidei (M01AE).

Meccanismo d'azione

Il meccanismo di azione degli antinfiammatori non steroidei è correlato alla riduzione 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<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, che producono prostaglandine PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> e PGD<sub>2</sub>, ed anche prostaciclina PGI<sub>2</sub> e trombossani (TxA<sub>2</sub> e TxB<sub>2</sub>). 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.

#### Sicurezza ed efficacia 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

Dopo somministrazione orale di dexketoprofene trometamolo nell'uomo, la  $C_{max}$  viene raggiunta dopo 30 minuti (range 15-60 minuti).

Quando il farmaco viene somministrato in presenza di cibo, l'AUC non varia, comunque la  $C_{max}$  del dexketoprofene trometamolo diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata ( $t_{max}$  aumentata).

#### Distribuzione

L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene trometamolo 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 trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli dell'enantiomero S-(+) dimostrando così che nell'uomo non si produce inversione nell'enantiomero R-(-). La via di eliminazione principale per dexketoprofene è glucuronconiugazione 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 immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato una "dose senza effetto avverso osservabile" (NOAEL) di 3 mg/kg/die. I principali effetti avversi osservati alle dosi elevate sono stati erosioni gastrointestinali e ulcere dose-dipendenti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti del nucleo della compressa:

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Glicerolo distearato

Eccipienti del rivestimento:

Ipromellosa (E-464)

Titanio diossido (E-171)  
Macrogol 400

## **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. Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister (PVC-PVDC/alluminio).

Dexketoprofene Sandoz 25 mg compresse rivestite con film: confezioni da 20, compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 042369025 - "25 mg Compresse rivestite con film" 20 Compresse in Blister Pvc/Pvdc/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11/01/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**