

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH 80 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina bipartita contiene:

Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 80 mg (equivalente a 50 mg di ketoprofene)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: una bustina da 80 mg (dose intera) tre volte al giorno durante i pasti. La dose massima giornaliera è 200 mg di ketoprofene, corrispondente a 320 mg di ketoprofene sale di lisina. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg di ketoprofene, e dosi più alte non sono raccomandate. La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedi anche paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

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

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Pazienti con leggera o moderata insufficienza renale: si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del medicinale. Monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

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

Istruzioni sull'impiego della bustina: aprendo la bustina lungo la linea indicata "metà dose" si ottiene una dose da 40 mg. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose da 80 mg. Versare il contenuto di una bustina o di mezza bustina in mezzo bicchiere d'acqua e mescolare.

4.3 Controindicazioni

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità come attacchi d'asma, broncospasmo, rinite acuta, o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8)

- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione)
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS
- leucopenia e piastrinopenia
- soggetti con disordini emostatici
- morbo di Crohn o colite ulcerosa
- pazienti con asma bronchiale pregressa
- gastrite
- grave insufficienza cardiaca
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- grave insufficienza renale
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, in corso di terapia diuretica intensiva
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- bambini di età inferiore ai 6 anni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

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 paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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 insolito (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono medicinali concomitanti che possono 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).

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

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

Pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa dovrebbero essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa:

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

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

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH

deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH 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 sale di lisina Sandoz GmbH 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.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

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

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

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perché risulta aumentato il rischio di nefrotossicità. Come per tutti i FANS il medicinale può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con una storia di malattie epatiche, si devono controllare periodicamente i livelli di transaminasi, soprattutto in caso di terapie a lungo termine.

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

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il medicinale può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a

nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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

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

Infezioni

Come gli altri FANS, in caso di malattia infettiva, le proprietà antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione, come la febbre.

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

Patologie respiratorie

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

I pazienti con asma associata a riniti croniche, sinusiti croniche e/o poliposi nasali hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare crisi asmatiche o broncospasmi, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3). 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

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

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS (inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2), e alte dosi di salicilati (>3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere paragrafo 4.4). Aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere strettamente monitorati.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere strettamente monitorati.
- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio (per via di una ridotta escrezione renale di litio), che possono raggiungere valori tossici. Questo parametro perciò richiede di essere

monitorato e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con ketoprofene e con altri FANS.

- Metotrexato, usato a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica da metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana), probabilmente dovuto allo spostamento delle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Diuretici: i pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla diminuzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: in pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati e pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista 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. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. Aumentare la frequenza del monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale, così come negli anziani.
- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una

settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.

- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- Medicinali o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni medicinali o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori di convertitori enzimatici (ACE - inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i medicinali sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

- Agenti antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei medicinali antiipertensivi. Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
- Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicylico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla

maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotto con conseguente gravidanza.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.
- Agenti antiaggreganti e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di 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 ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

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

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza il ketoprofene non deve essere utilizzato se non in casi strettamente necessari. Se il ketoprofene è utilizzato da una donna che desidera una gravidanza o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

L'uso di Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH, così come di qualsiasi medicinale inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione del FANS, così come di Ketoprofene sale di lisina Sandoz GmbH, dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni, i pazienti devono evitare di guidare veicoli, usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

- *Infezioni ed infestazioni*

Non nota: meningite asettica, linfangite

- *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Raro: anemia emorragica

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

- *Disturbi del sistema immunitario*

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock),ipersensibilità

- *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

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

- *Disturbi psichiatrici*

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

- *Patologie del sistema nervoso*

Non comune: cefalea, capogiri, vertigini, sonnolenza

Raro: parestesie

Molto raro: discinesia, sincope

Non nota: convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia

- *Patologie dell'occhio*

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: edema periorbitale

- *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Raro: tinnito

- *Patologie cardiache*

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

- *Patologie vascolari*

Molto raro: ipotensione

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

- *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Raro: asma

Molto raro: edema della laringe

Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido

acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un singolo caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'Aspirina).

- *Patologie gastrointestinali*

Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito

Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Raro: stomatite, ulcere peptiche, colite

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

- *Patologie epatobiliari*

Raro: epatite, aumento delle transaminasi, livelli di bilirubina ematica aumentata, ittero

- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: eruzione cutanea, prurito

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

- *Patologie renali e urinarie*

Molto raro: ematuria

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

- *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: edema, affaticamento, edema periferico, brividi

Molto raro: astenia, edema del volto

- *Esami diagnostici*

Raro: peso aumentato

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

La maggior parte delle reazioni manifestatesi in pazienti allergici/asmatici e/o con ipersensibilità nota ai FANS hanno avuto carattere di gravità.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi fino a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, sono stati osservati sintomi benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico e dolore addominale, cefalea, capogiri e diarrea. In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

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

Non ci sono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene.

In casi di sospetto sovradosaggio massimo, si raccomanda una lavanda gastrica e l'istituzione di un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e correggere l'acidosi, se presente.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non steroidei.

Derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE03.

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

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, Povidone, Silice colloidale anidra, Sodio cloruro, Sacarina sodica, Ammonio glicirrizato, Aroma menta.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 30 bustine bipartite di carta/alluminio/politene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse, 10 - 6250 Kundl (Austria)
Rappresentante per l'Italia: Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni 1, 21040 - Origgio (VA) - Italia

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

Ketoprofene Sale di Lisina Sandoz GmbH 80 mg granulato per soluzione orale - 30 bustine bipartite AIC n. 038458016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/03/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO