

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ:

*KETOPROFENE UNION HEALTH 100MG/2ML Soluzione iniettabile per uso intramuscolare*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Una fiala di soluzione contiene:

*Principio attivo:* Ketoprofene 100 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA.

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE.

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche.

Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione.

*Via iniettabile i.m.*

100 mg 1 - 2 volte al giorno.

KETOPROFENE (ad esclusione dei medicinali di automedicazione OTC che hanno dosaggi massimi autorizzati inferiori a 200 mg): la dose massima giornaliera è di 200 mg. Il rapporto rischio beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, e dosi più alte non sono raccomandate (vedi anche sezione 4.4)

Nel trattamento di pazienti anziani e di pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere attentamente stabilita dal Medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4)

#### 4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo (ketoprofene), ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. In particolare ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

KETOPROFENE UNION HEALTH è controindicato nei pazienti che hanno una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite, orticaria o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, ASA o altri FANS.

KETOPROFENE UNION HEALTH 100 mg/2ml Soluzione i.m. è controindicato nei seguenti casi:

- in corso di terapia diuretica intensiva;
- ulcera peptica ricorrente attiva o pregressa/emorragia;
- dispepsia cronica, gastrite;
- ulcera peptica attiva e precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi;

- =grave insufficienza renale;
- =leucopenia e piastrinopenia, soggetti con emorragie in atto, diatesi emorragica;
- =in corso di trattamento con anticoagulanti, in quanto ne sinergizza l'azione;
- =grave insufficienza cardiaca
- =grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi).
- =diatesi emorragica

KETOPROFENE UNION HEALTH è inoltre controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, gravidanza, durante l'allattamento ed in età pediatrica (vedere al paragrafo 4,6),

Ketoprofene Union Health è controindicato nei casi di emorragie cerebrovascolari, o altro sanguinamento attivo.

Ketoprofene Union Health è controindicato nei pazienti con disturbi dell'emostasi o con terapia anticoagulante in corso.

Esiste la possibilità di ipersensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

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

##### **Avvertenze**

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

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

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

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

##### *Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione*

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

Quando il sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale si verifica in pazienti trattati con ketoprofene, il trattamento deve essere sospeso.

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il KETOPROFENE UNION HEALTH può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedi anche sez. 4.2 e 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sez. 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più

bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5)

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono KETOPROFENE UNION HEALTH il trattamento deve essere sospeso.

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

### ***Effetti cutanei ed allergici***

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 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 UNION HEALTH deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

### **Precauzioni**

#### *Pazienti con ulcera peptica attiva o con storia di ulcera peptica*

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 (vedi sezione 4.8- effetti indesiderati).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Il prodotto, come tutti gli antiinfiammatori non steroidei, interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche. Il farmaco, pertanto, richiede particolare precauzioni o se ne impone l'esclusione dell'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, età avanzata.

Questo farmaco non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre superato l'episodio doloroso acuto è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale che pur dando qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi.

L'eventuale impiego per periodi prolungati di KETOPROFENE UNION HEALTH in soluzione iniettabile per uso intramuscolare è consentito solo negli ospedali e case di cura.

La soluzione iniettabile deve essere impiegata immediatamente dopo la ricostituzione e le iniezioni devono essere eseguite nel rigoroso rispetto delle norme igieniche.

Le soluzioni per uso intramuscolare non devono essere iniettate endovena.

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, in pazienti con compromissione renale cronica, in particolare se il paziente è anziano. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso sanguigno renale causata da inibizione delle prostaglandine e condurre a scompenso renale.

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, come ritenzione di liquidi ed edema sono stati riportati in associazione alla terapia con FANS.

Come per altri FANS, in presenza di una malattia infettiva, bisogna tenere in considerazione che le proprietà anti-infiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare gli usuali sintomi del progredire dell'infezione come per esempio la febbre.

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, in particolare durante la terapia a lungo termine.

L'uso di FANS può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che intendono iniziare una gravidanza. Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità, la somministrazione di FANS dovrebbe essere sospesa.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasali hanno un rischio più alto di allergie all'aspirina e/o FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può provocare attacchi di asma o broncospasmo, soprattutto in soggetti allergici all'aspirina o FANS (vedere paragrafo 4.3).

*Rischio di sanguinamento gastro-intestinale:* il rischio relativo al sanguinamento aumenta in pazienti con un basso peso corporeo. Quando si verifica sanguinamento gastrointestinale o ulcera, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

**Nel corso del trattamento a lungo termine è necessario effettuare esami emocromocitometrici e test della funzionalità renale ed epatica.**

*Iperkaliemia:* Iperkaliemia causata da diabete o trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio (vedere Interazioni). In queste circostanze i livelli di potassio devono essere controllati regolarmente.

### ***Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari***

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

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con KETOPROFENE UNION HEALTH 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).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

KETOPROFENE UNION HEALTH 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 UNION HEALTH 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.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.**

Associazioni da evitare: altri FANS (inclusi gli inibitori della ciclossigenasi-2 e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale.

*Anticoagulanti (eparina e warfarin):* i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedi paragrafo 4.4)

*Inibitori dell'aggregazione piastrinica (cioè ticlopidina, clopidogrel):* aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Se la somministrazione concomitante è inevitabile, il paziente deve essere attentamente monitorato.

*Litio:* In corso di terapia con farmaci a base di litio la contemporanea somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei provoca un aumento dei livelli plasmatici del litio stesso.

Quindi vi è un rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, a volte raggiungendo livelli tossici causato dalla diminuzione dell'escrezione renale di litio. Ove necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio del litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con FANS.

*Metotrexato a dosi superiori a 15 mg / settimana:*

Aumento del rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrata ad alte dosi (> 15 mg / settimana), probabilmente correlato allo spostamento dalle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione della sua clearance renale. Lasciar trascorrere almeno 12 ore tra l'interruzione o l'inizio del trattamento ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.

#### **Associazioni di prodotti medicinali che richiedono precauzioni**

*Corticosteroidi:* aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:* i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi.

*Diuretici:* I pazienti in terapia con diuretici, in particolare quelli disidratati, presentano un rischio più elevato di sviluppare insufficienza renale conseguente alla diminuzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere adeguatamente idratati prima di iniziare la terapia concomitante e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

*ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:*

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono KETOPROFENE UNION HEALTH. in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

*Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg / settimana:*

Eseguire un monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare la frequenza del monitoraggio in presenza di un peggioramento della funzionalità renale così come negli anziani.

**Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione.**

*Difenilidantoina o di 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.

*Agenti antiipertensivi (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici):*

Rischio di riduzione potenza antiipertensivo (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatorie).

*Trombolitici:* Aumento del rischio di sanguinamento.

*Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):* Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4)

*Rischi connessi alla iperkalemia:* Alcuni medicinali o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperkaliemia come ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il manifestarsi di iperkaliemia può dipendere dalla presenza di diversi cofattori. Il rischio aumenta quando i farmaci sopra menzionati vengono somministrati in concomitanza.

*Rischi associati all'effetto antiipiastrinico:* molte sostanze coinvolte possono causare interazioni per via dei loro effetti antiipiastrinici: tirofiban, eptifibarid, abcixiab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici potenzia il rischio di sanguinamento.

*Ciclosporina, tacrolimus:* rischio di effetti additivi nefrotossici additivi, in particolare in pazienti anziani.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento.**

La somministrazione di ketoprofene, anche se sperimentalmente non ha fatto osservare tossicità embrio-fetale per posologie rapportabili a quelle previste per l'uso clinico, non è consigliabile in gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia. L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre, se somministrato in tale periodo, può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

##### **Gravidanza**

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 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Pertanto KETOPROFENE UNION HEALTH non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza se non strettamente necessario. Se ketoprofene viene assunto da una donna in fase di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la durata di trattamento più breve possibile.

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.

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

#### **Allattamento**

Non sono disponibili dati sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. KETOPROFENE UNION HEALTH non è raccomandato nelle donne che allattano.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.**

Se a seguito di somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere stordimento, sonnolenza, vertigini, capogiri o convulsioni il paziente dovrebbe evitare di guidare o di svolgere attività che richiedono particolare vigilanza.

Se a seguito di somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere disturbi della vista, il paziente dovrebbe evitare di guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati.**

##### *Apparato gastrointestinale*

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4)

Dopo somministrazione di KETOPROFENE UNION HEALTH sono stati riportati: dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4- speciali avvertenze e precauzioni d'impiego). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Più raramente sono state segnalate ulcera gastroduodenale, disuria transitoria, astenia, sensazione di vertigine, esantema cutaneo.

Seppure estremamente rari, sono possibili severe reazioni sistemiche di ipersensibilità, come edema della laringe, edema della glottide, dispnea, palpitazione, sino allo shock anafilattico. In tali casi è necessaria l'immediata assistenza medica.

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

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con ketoprofene negli adulti:

*Patologie del sistema emolinfopoietiche*

Anemia emorragica, agranulocitosi, trombocitopenia, rari casi di leucopenia

*Patologia del sistema immunitario*

Reazioni anafilattiche (incluso lo shock)

*Disturbi psichiatrici*

Alterazioni dell'umore

*Patologie del sistema nervoso*

Mal di testa, capogiri, sonnolenza, convulsioni

*Patologie dell'occhio*

Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Tinnito

*Patologie cardiache*

Insufficienza cardiaca

*Patologie vascolari*

Iperensione

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

- Asma
- Broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad ASA e ad altri FANS), rinite

*Patologie gastrointestinali*

- Nausea, vomito, fastidio gastrointestinale, dolore gastrico, rari casi di colite
- Costipazione, diarrea, gastriti
- Stomatiti, ulcera peptica
- Perforazione ed emorragia gastrointestinale

*Alterazioni del sistema epatobiliare*

- epatite, aumento delle transaminasi, elevati livelli di bilirubina sierica a causa di disturbi epatici

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

- rash, prurito
- reazioni di fotosensibilità, alopecia, orticaria, aggravamento di orticaria cronica angioedema, eruzioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

*Patologie renali e urinarie*

- insufficienza renale acuta, sindrome nefritica, nefrite tubulo-interstiziale, ritenzione di acqua/sodio con possibile edema, iperkaliemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) danno renale organico che potrebbe causare insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e necrosi papillare renale.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

- edema, sono stati riportati alcuni casi di dolore e sensazione di bruciore al sito di iniezione.

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



#### **4.9. Sovradosaggio.**

Negli adulti i principali sintomi da sovradosaggio possono comprendere: disturbi a carico del sistema nervoso centrale, come mal di testa, vertigine, capogiri, sonnolenza, confusione e perdita di coscienza, così come dolore addominale, nausea, diarrea e vomito. In caso di intossicazioni gravi si sono osservati anche ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale e cianosi.

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

Non esistono antidoti specifici. Sovradosaggio e ingestione accidentale o volontaria, devono essere trattati sintomaticamente.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE.**

#### **5.1. Proprietà Farmacodinamiche.**

**Categoria farmaco terapeutica: Farmaci antinfiammatori antireumatici, non steroidei.**

**Derivati dell'acido propionico.**

**codice ATC:M01AE03**

Ketoprofene è un farmaco ad attività antiinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS

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

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

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

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

#### **5.2. Proprietà Farmacocinetiche.**

Nell'uomo l'assorbimento di ketoprofene è molto elevato.

Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 mcg/ml. Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di KETOPROFENE UNION 100MG/2ML nel liquido sinoviale; in questa sede infatti si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

L'eliminazione del Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (maggiore di 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%)

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza.**

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di KETOPROFENE UNION. La DL<sub>50</sub> per via orale nel ratto, è di 165 mg/Kg, mentre nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/Kg. La somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei può determinare, nelle ratte gravide, restrizione del dotto arterioso fetale.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.**

### **6.1. Lista degli eccipienti.**

Arginina, alcool benzilico, acido citrico monoidrato, acqua p.i..

### **6.2. Incompatibilità**

Le soluzioni iniettabili non vanno mescolate a solventi aventi pH acido, quali, ad. esempio, le soluzioni contenenti lidocaina.

### **6.3. Periodo di validità.**

2 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.**

Conservare a temperatura ambiente al riparo dalla luce

### **6.5. Natura e capacità del contenitore.**

Scatola con 6 fiale di vetro ambrato tipo I da ml 2

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

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

Union Health s.r.l. Via Adige n. 5 - 66020 S. Giovanni Teatino (CH)

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

6 fiale per uso i.m. A.I.C. n. 035081013

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 16/10/02.**

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