RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KODIAK 40 mg granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene:
Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 40 mg (corrispondente a 25 mg di ketoprofene)
Eccipiente con effetti noti: aspartame, alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per uso orale. Granuli omogenei di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore acuto di grado lieve e moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia
Adulti e adolescenti sopra i 15 anni: 1 bustina, in dose singola, o ripetuta 2-3 volte al giorno, nelle forme dolorose di maggiore intensità.

La durata della terapia deve essere limitata al superamento dell'episodio doloroso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali
Anziani: i pazienti anziani devono attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

Pazienti con compromissione renale lieve o moderata: si consiglia di monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata: devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafo 4.4).

KODIAK non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
KODIAK è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 15 anni.

Modo di somministrazione
Il contenuto della bustina può essere posto direttamente sulla lingua. Si dissolve con la saliva: questo ne consente l'impiego senza acqua.
È preferibile assumere il medicinale a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

KODIAK non deve essere somministrato nei seguenti casi:

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, polipi nasali, orticaria, eruzioni cutanee, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione [per esempio acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)]. In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8);
- ulcera peptica/emorragia attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione), gastrite o dispepsia cronica;
- sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione gastrointestinale conseguenti a precedente terapia con FANS o altri sanguinamenti attivi o disturbi emorragici;
- insufficienza cardiaca grave;
- insufficienza epatica grave;
- insufficienza renale grave;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, o pazienti soggetti a terapia anticoagulante;
- soggetti con leucopenia o piastrinopenia;
- pazienti sottoposti ad importanti interventi chirurgici;
- terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Il trattamento con ketoprofene sale di lisina deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.
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).

L'uso concomitante di KODIAK con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, ed acido acetilsalicilico deve essere evitato (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.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti
KODIAK 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 KODIAK 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.
Come per gli altri FANS, in presenza di un'infezione, bisogna tenere in considerazione che le proprietà antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione come per esempio la febbre.

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, ipertensione ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ketoprofene sale di lisina quando esso è somministrato alla dose giornaliera di una bustina, in dose singola, o ripetuta 2-3 volte al giorno. 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, così come con tutti i FANS, soltanto dopo attenta

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

Effetti gastrointestinali
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.
Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il ketoprofene sale di lisina può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi.
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 in concomitanza basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).
Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.
Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci 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).
Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ketoprofene sale di lisina il trattamento deve essere sospeso.
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).

Effetti sulla cute
Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, 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 deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti renali ed epatici
Come per tutti i FANS, il medicinale può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.
Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, ketoprofene sale di lisina può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.
I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare od epatica.
Si deve monitorare attentamente la funzione renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, con cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia diuretica, con insufficienza renale cronica particolarmente se anziani. In tali pazienti la somministrazione di ketoprofene sale di lisina può causare una riduzione del flusso ematico renale, causato dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad alterazioni renali.
Come per altri FANS, il medicinale può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine. Con ketoprofene sale di lisina sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

Quando si somministra ketoprofene sale di lisina in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenarne un attacco.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

L'uso dei FANS può compromettere la fertilità e non è raccomandato in donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
La somministrazione di ketoprofene deve essere sospesa nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica e allergia, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS, rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi d'asma o broncospasmo, soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico (aspirina) o ai FANS (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto in questi soggetti, nonché in caso di broncopneumopatia ostruttiva cronica o di nefropatia, il medicinale va impiegato soltanto sotto controllo medico.

Per evitare eventuali fenomeni di ipersensibilità o di fotosensibilizzazione è consigliabile non esporsi al sole durante l'uso.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Questo medicinale contiene 10,56 mg di **aspartame** per dose (1 bustina) equivalente a 31,78 mg per dose massima giornaliera raccomandata (3 bustine).
L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannosa nei pazienti affetti da fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene aroma lime, aroma limone, aroma frescofort, che a loro volta contengono 0,00032 mg di alcol benzilico per dose (1 bustina) equivalente a 0,00096 mg per dose massima giornaliera raccomandata (3 bustine). Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Grandi volumi di alcol benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' interazione

Associazioni sconsigliate

- Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2), incluse alte dosi di salicilati (≥ 3g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.

- Anticoagulanti (ad esempio eparina e warfarin) e agenti antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

- Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici per via di una ridotta escrezione renale di litio. Dove necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

- Metotrexato, usato ad alte dosi, (superiori a 15 mg/settimana): aumento del rischio di tossicità ematica del metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (>15 mg/settimana), probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e alla riduzione della sua clearance renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 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 assumono diuretici, in particolare se disidratati, sono ad alto rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria ad una riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine.
  I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici. L'uso concomitante di FANS e diuretici risparmiatori di potassio, oltre a una riduzione dell'effetto diuretico e potenziale nefrotossicità, può comportare anche iperpotassiemia.

- 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 ciclossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, con possibile insorgenza di insufficienza renale acuta. La combinazione deve essere pertanto 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 basse dosi, inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. È necessario 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.

- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

- Sulfaniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.

- Altri ipoglicemizzanti orali: non possono essere escluse interazioni.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

- Antipertensivi (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi, mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.

- Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre 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.

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) e antidepressivi triciclici: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale e intracranica (vedere paragrafo 4.4).

- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici somministrati contemporaneamente.

- Ciclosporina, tacrolimus: rischio di effetti additivi nefrotossici, in particolare nei soggetti anziani. Durante la terapia associata deve essere misurata la funzionalità renale.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'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, di mortalità embrione-fetale e un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare (vedere paragrafo 5.3), quando somministrati durante il periodo organogenetico.

Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di KODIAK potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, **durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, KODIAK non deve essere somministrato se non strettamente necessario**.

Se KODIAK è usato da una donna che sta pianificando 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. In seguito all'esposizione a KODIAK per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con KODIAK deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:
- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

KODIAK è pertanto controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati sulla secrezione di ketoprofene sale di lisina nel latte materno, il ketoprofene non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità
L'uso di ketoprofene sale di lisina, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.
La somministrazione di ketoprofene sale di lisina deve 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

I pazienti devono essere informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri o convulsioni e devono evitare di guidare o di svolgere altre attività che richiedano particolare vigilanza in caso di presenza di tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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 (vedere paragrafo 4.4).
La frequenza e l'entità di tali effetti risultano ridotte assumendo il medicinale a stomaco pieno.

Le manifestazioni di ipersensibilità possono assumere il carattere di reazioni sistemiche severe (edema della laringe, edema della glottide, dispnea, palpitazione) sino allo shock anafilattico. In questi casi si rende necessaria un'assistenza medica immediata.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in seguito alla somministrazione di ketoprofene sale di lisina negli adulti.
La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1000); molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni
Non nota: meningite asettica, linfangite

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Raro: anemia emorragica.
Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica.

Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: reazione anafilattica (incluso shock), ipersensibilità.

Disturbi psichiatrici:
Non nota: depressione, allucinazione, umore alterato, agitazione, insonnia.

Patologie del sistema nervoso:
Non comune: cefalea, capogiro, sonnolenza.
Raro: parestesia.
Non nota: sincope, crisi convulsiva, disgeusia, tremore, ipercinesia, discinesia, vertigine.

Patologie dell'occhio:

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).
Non nota: edema periorbitale.

Disturbi dell'orecchio e del labirinto:
Raro: tinnito.

Patologie cardiache:
Non nota: insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia.

Patologie vascolari:
Non nota: ipotensione, ipertensione, vasodilatazione, vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Raro: asma.
Non nota: edema della laringe broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità nota all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta.

Patologie gastrointestinali:
Comune: nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale.
Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite.
Raro: ulcera aftosa, ulcera peptica.
Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale e perforazione (vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, perforazione duodenale, pancreatite, melena, ematemesi, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua.

Patologie epatobiliari:
Raro: epatite, aumento dei livelli sierici delle transaminasi, elevati livelli di bilirubina sierica dovuti ai disordini epatici, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non comune: eruzione cutanea, prurito.
Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose, includenti sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e necrolisi tossica epidermica, eritema, esantema, esantema maculo-papulare, porpora, dermatite.

Patologie renali e urinarie:
Non nota: ritenzione idrica, ematuria, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, nefrite glomerulare, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica, oliguria, anormalità nei test della funzione renale, disuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Non comune: edema, stanchezza.
Non nota: brividi, astenia, edema della faccia, edema periferico.

Esami diagnostici:
Raro: aumento del peso.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene sale di lisina. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati comprendono: letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico. Sintomi da sovradosaggio possono comprendere anche: disturbi a carico del sistema nervoso centrale, come dolore, mal di testa, vertigine, confusione e perdita di coscienza. Si possono verificare emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi. Sono stati descritti anche insufficienza renale, convulsioni e coma.
È stato riportato un singolo caso di ansia, allucinazioni visive, ipereccitabilità e alterazione del comportamento in un paziente pediatrico che aveva assunto una dose doppia rispetto a quella raccomandata. I sintomi sono scomparsi spontaneamente nell'arco di 1-2 giorni.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene sale di lisina. In caso di sospetto di un grave sovradosaggio, si raccomanda la lavanda gastrica e l'istituzione di terapie di supporto e sintomatiche per compensare la disidratazione, per monitorare la funzione renale e per correggere l'acidosi qualora presente.
In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/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 farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS.
Meccanismo d'azione
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 l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi.
In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG_2 e PGH_2, precursori delle prostaglandine PGE_1, PGE_2, PGF_2a e PGD_2 e anche della prostaciclina PGI_2 e dei trombossani (TxA_2 e TxB_2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando un'azione indiretta che andrebbe ad addizionarsi all'azione diretta.
Efficacia e sicurezza clinica
L'effetto analgesico del ketoprofene sale di lisina è correlato sia con il suo effetto antinfiammatorio 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

Assorbimento
Il ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito. Le concentrazioni massime plasmatiche di ketoprofene vengono raggiunte dopo 20 minuti dalla somministrazione.
L'emivita plasmatica è approssimativamente di 1,5 ora. Dopo somministrazioni ripetute di ketoprofene non è stato osservato alcun accumulo.

Distribuzione
Ketoprofene si lega alle proteine plasmatiche (principalmente l'albumina) per il 95-99%.

Il Ketoprofene, grazie al suo elevato livello di liposolubilità, è rapidamente e facilmente distribuito nel sistema nervoso centrale e attraversa la barriera emato-encefalica in 15 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il medicinale è stato identificato nel tessuto tonsillare, e anche nel liquido sinoviale con un picco di concentrazione di circa il 30% rispetto a quelli ottenuti nel plasma.

I valori di clearance plasmatica sono compresi tra 0,06 e 0,08 L/kg/h ed il valore di distribuzione è 0,1-0,4 L/kg.

Biotrasformazione
Ketoprofene viene estensivamente metabolizzato dagli enzimi epatici microsomiali, principalmente per mezzo di una coniugazione e solo in piccola quantità per idrossilazione. I prodotti di questo metabolismo appaiono farmacologicamente inattivi.
Eliminazione
L'eliminazione è rapida e avviene principalmente per via renale. Il 60-80% di una dose di KODIAK viene escreto nelle urine come metabolita glucoronato in 24 ore.

Compromissione renale
Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale il tempo di emivita del ketoprofene è prolungato a circa 3 ore. Nei pazienti compromissione di grado moderato-severo l'emivita di eliminazione è prolungata a circa 5–9 ore.

Anziani
Dopo somministrazione orale di una dose di 150 mg di ketoprofene, è stato osservato negli anziani rispetto ai pazienti giovani, un aumento dell'AUC e dell'emivita media di ketoprofene, con una riduzione non significativa del volume di distribuzione (Vd/F) per kg di peso corporeo e una riduzione della clearance totale. Questo aumento dell'esposizione a ketoprofene negli anziani sembra essere correlata in parte a una riduzione del volume di distribuzione e in parte alla ridotta escrezione renale del metabolita glucuronide del ketoprofene.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} 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 antinfiammatorio ed analgesico nell'animale. Per via endoperitoneale la DL_{50} 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 antinfiammatori 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.
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 organo genetico (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo, xilitolo, aroma limone, aroma lime, aroma frescofort, **aspartame**, talco, copolimero di metacrilato butilato basico, magnesio stearato, silice colloidale idrata, ipromellosa, acido stearico, povidone, sodio laurilsolfato.

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 12, 24 e 30 bustine in Carta/AL/PE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmeg S.r.l. - Via Dei Giardini, 34 – 85033 Episcopia (PZ)

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

AIC n. 044366019 – "40 mg Granulato" – 12 Bustine
AIC n. 044366021 – "40 mg Granulato" – 24 Bustine
AIC n. 044366033 – "40 mg Granulato" – 30 Bustine

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/09/2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).