RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketoprofene Almus 5% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 grammi di gel contengono: Principio attivo: Ketoprofene 5 g

Eccipienti con effetti noti: metile para-idrossibenzoico e propile para-idrossibenzoico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di: mialgie, strappi muscolari, contusioni, distorsioni, lussazioni, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, flebiti e tromboflebiti superficiali, linfangiti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare sulla cute una o due volte al dì (3-5 cm o più, a seconda della estensione della parte interessata), massaggiando delicatamente per favorire l'assorbimento.

4.3 Controindicazioni

Ketoprofene Almus è controindicato nei seguenti casi:

- Pregressa ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipientiPregresse reazioni di fotosensibilizzazione
- Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS.
- Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi.
- Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione.
- Applicazione su alterazioni patologiche della pelle come eczema o acne; su cute infetta o ferite aperte.
- Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il gel deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati episodi isolati di reazioni avverse sistemiche in relative ad affezioni renali.

Il gel non deve essere usato utilizzato con bendaggi occlusivi.

Il gel non deve venire a contatto con le membrane mucose o con gli occhi.

In caso di comparsa di arrossamento il trattamento deve essere interrotto.

Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene (l'octocrilene è un eccipiente presente in diversi prodotti cosmetici e per l'igiene personale come shampoo, dopobarba, gel doccia e bagno, creme per la pelle, rossetti, creme anti-invecchiamento, struccanti, spray per capelli, utilizzato per prevenire la loro fotodegradazione).

Al fine di evitare qualsiasi rischio di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.

Non si deve superare la durata del trattamento raccomandata a causa del rischio di sviluppo di dermatite da contatto e aumento delle reazioni di fotosensibilità nel tempo.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un maggior rischio di allergie all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

<u>Bambini</u>: la sicurezza e l'efficacia del ketoprofene in gel nei bambini non sono state stabilite.

Ketoprofene Almus contiene para-idrossibenzoati possono quindi può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono improbabili interazioni poiché le concentrazioni nel siero dopo somministrazione topica sono basse.

È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

In assenza di dati clinici con la forma per uso topico si fa riferimento alle forme per uso sistemico:

Gravidanza

<u>Durante il primo e secondo trimestre</u>

In gravidanza la sicurezza del ketoprofene non è stata valutata, pertanto l'uso di ketoprofene durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

Durante il terzo trimestre

Durante il terzo trimestre di gravidanza tutti gli inibitori della prostaglandinsintetasi, incluso il ketoprofene, possono causare tossicità cardiopolmonare e renale nel feto.

Al termine della gravidanza si può verificare un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre che nel bambino.

Pertanto il ketoprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla escrezione di ketoprofene nel latte materno. Il ketoprofene non è raccomandato nelle donne che allattano.

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento, Ketoprofene Almus deve essere usato solo dopo aver consultato il medico e aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel proprio caso.

Consultate il medico nel caso sospettiate uno stato di gravidanza o desideriate pianificare una maternità.

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

4.8 Effetti indesiderati

Viene utilizzata la seguente convenzione di frequenze delle CIOMS: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a < 1/100); raro (da $\geq 1/10.000$ a < 1/1000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non noto: shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazione di bruciore.

Raro: reazioni dermatologiche: fotosensibilizzazione e orticaria. Si sono verificati raramente casi di reazioni avverse più gravi, come eczema bolloso o flittenulare, che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate.

Non nota: dermatite bollosa.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: casi di peggioramento di una preesistente insufficienza renale.

Sono stati riportati anche isolati casi di reazioni avverse di tipo sistemico come disturbi renali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile un sovradosaggio per somministrazione topica. Se ingerito accidentalmente, il gel può causare effetti indesiderati sistemici secondo la

quantità ingerita. Tuttavia, nel caso in cui ciò avvenga, il trattamento sarà di tipo sintomatico e di supporto come nei casi di sovradosaggio di antiflogistici per uso orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori non steroidei per uso topico, codice ATC: M02AA10.

Ketoprofene Almus contiene ketoprofene, un derivato dell'acido fenil-propionico di natura non steroidea con proprietà analgesiche ed antiinfiammatorie.

L'esatto meccanismo dell'azione antiinfiammatoria del ketoprofene non è noto. Il ketoprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine e l'aggregazione delle piastrine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per via cutanea l'assorbimento è scarsissimo. Infatti l'applicazione di 250 mg di ketoprofene per via percutanea determina livelli plasmatici del principio attivo pari a 0,20-0,36 mcg/ml dopo circa 4-10 ore dall'applicazione. In considerazione di quanto sopra si può ragionevolmente escludere ogni effetto collaterale di tipo sistemico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati preclinici di rilievo per il medico prescrittore oltre a quelli già inclusi in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossipolimetilene, alcool etilico, metile para-idrossibenzoico, propile para-idrossibenzoico, essenza di neroli, essenza di lavanda, dietanolamina, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente tubo di alluminio morbido da 50 g di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l. - Via Cesarea 11/10 - 16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ketoprofene Almus 5% gel, tubo 50 g - AIC 036469029

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/05/2005 / 18/09/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketoprofene Almus 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:

principio attivo: ketoprofene 100 mg

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico e sodio.

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 di episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

1 fiala 1-2 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è 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 (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

Ketoprofene Almus è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS).

In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8).

Ketoprofene Almus è controindicato anche nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- insufficienza renale grave;
- leucopenia e piastrinopenia,
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica;
- soggetti con disordini emostatici; in corso di trattamento con anticoagulanti, in quanto ne sinergizza l'azione;
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- insufficienza cardiaca grave;
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.

Ketoprofene Almus è controindicato in caso di emorragie cerebrovascolari o di qualsiasi altro sanguinamento in corso.

Ketoprofene Almus è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, (vedi paragrafo 4.6) ed in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o 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 farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono 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 (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso corporeo.

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

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

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

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

Reazioni cutanee:

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ketoprofene Almus contiene 75 mg di **alcol benzilico** per fiala da 2,5 ml. Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini prematuri o a neonati.

Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:

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

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

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

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

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5).

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

Infezioni

Come per altri antinfiammatori non steroidei, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici ed antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione dell'infezione come ad esempio febbre.

Patologie respiratorie:

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

Per l'interazione del farmaco 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:

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

La soluzione è per esclusivo uso intramuscolare e non deve essere iniettata endovena.

La forma iniettabile di Ketoprofene Almus non può essere considerata un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegata 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 a indurre reazioni gravi. Si raccomanda che un eventuale impiego di Ketoprofene Almus per uso intramuscolare per periodi prolungati avvenga solo negli ospedali e case di cura, sotto il controllo del medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

<u>Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi</u>: aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

<u>Anticoagulanti (eparina e warfarin), antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel)</u>: aumento del rischio di sanguinamento. I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin.

<u>Litio:</u> 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 dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexate a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexate, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/ settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexate dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexate. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexate, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

<u>Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:</u> alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia,

ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei 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 farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

<u>Corticosteroidi</u>: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

<u>Diuretici</u>: pazienti che stanno assumendo dei diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della cosomministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento, (vedere paragrafo 4.4).

<u>ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:</u>

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ketoprofene Almus 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 funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

<u>Metotrexate a dosi inferiori a 15 mg/settimana</u>: durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

<u>Pentossifillina:</u> si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

<u>Tenofovir</u>: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

<u>Glicosidi cardioattivi:</u> i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerurale e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

Antiipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antiipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibarid, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

<u>Probenecid</u>: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

<u>Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)</u>: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4). Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

<u>Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs):</u> l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

<u>Mifepristone:</u> L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

<u>Ciclosporina, tacrolimus:</u> il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Ketoprofene Almus deve essere utilizzato solamente in caso di necessità. Se Ketoprofene Almus è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

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

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

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

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

<u>Allattamento</u>

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

<u>Fertilità</u>

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, <1/10), non comune ($\geq 1/1000$, <1/100), raro ($\geq 1/10000$, <1/1000), molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie gastrointestinali:

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito. Non comuni: costipazione, diarrea, flatulenza, gastriti.

Raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite.

Non nota: pancreatite, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani, (vedere paragrafo 4.4), melena ed ematemesi, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: rash, prurito.

Non nota: orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose, comprese sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: asma

Non nota: broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri FANS), rinite, dispnea .

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

Raro: parestesie

Non nota: meningite asettica, convulsioni, alterazione del gusto.

Disturbi psichiatrici:

Non nota: depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore.

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie renali e urinarie:

Non nota: anormalità nei test della funzionalità renale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulare interstiziale, sindrome nefrosica.

Ritenzione idrica o di sodio con possibile comparsa di edemi, iperpotassiemia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5), danno renale d'organo che può portare ad insufficienza renale acuta. Sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e necrosi papillare renale.

Patologie epatobiliari:

Raro: aumento dei livelli delle transaminasi, epatite, aumento della bilirubina sierica dovuto a malattie epatiche, ittero.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia emorragica, leucopenia

Non nota: trombocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, insufficienza midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock).

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema

Non nota: Reazioni nella sede d'iniezione, inclusa Embolia cutis

medicamentosa (sindrome di Nicolau).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iponatremia, iperpotassemia

Esami diagnostici:

Raro: aumento ponderale.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antinfiammatori/antireumatici non steroidei. 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 antibradichininica; attività antiaggregante piastrinica.

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

È infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene esplichi la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioide in cui sono coinvolte strutture recettori glutammato sovraspinali guali tipo NMDA inducenti 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. Raggiunge i massimi livelli ematici entro un'ora se somministrato per via orale o rettale. I valori al picco sono di 3,5 mg/ml dopo somministrazione di 50 mg per os; di 7,5 mg/ml dopo somministrazione di 100 mg per via rettale. Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 mg/ml. Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede infatti si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiare 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 di ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di Ketoprofene Almus. La DL₅₀ nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel

topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrato, acido citrico, glicina, alcool benzilico, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile non va mescolata a solventi aventi pH acido, quali, ad esempio, le soluzioni contenenti lidocaina.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro. Astuccio da 6 fiale da 100 mg/2,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aprire le fiale secondo l'apposita linea di prerottura.

La soluzione deve essere impiegata immediatamente e l'iniezione deve essere eseguita secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Almus S.r.l. - Via Cesarea, 11/10 - 16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Ketoprofene ALMUS 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare-6 fiale da 2,5 ml - A.I.C. n. 036469017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 27/05/2005 / 18/09/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO