

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOLGOSIN 100 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala di soluzione contiene:

Principio attivo: Ketoprofene 100 mg

Eccipiente con effetti noti: alcool benzilico.

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

Posologia

- 50/100 mg 1 - 2 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e 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 più breve durata 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

DOLGOSIN è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni da 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).

. DOLGOSIN. 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 disturbi 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;

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

DOLGOSIN è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, (vedere anche paragrafo 4.6) ed in età pediatrica.

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 paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti).

L'uso concomitante di DOLGOSIN 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 della 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 Dolgosin 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 a 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 di 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. DOLGOSIN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

DOLGOSIN contiene 40 mg di **alcol benzilico** per fiala da 2 ml. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età. Non deve essere

somministrato ai bambini prematuri o a neonati.

Precauzioni

Si deve monitorare attentamente la funzione renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefriti, 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 alla terapia 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 (p. 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 Dolgosin 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 Dolgosin 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 ed altre forme d'interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE:

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterico

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

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 dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato a dosi superiori di 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 metotrexato 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

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:

alcuni medicinali o alcune categorie terapeutiche possono promuovere iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori) bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparina (a basso peso molecolare o non frazionata), 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.

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

Diuretici: 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 co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono DOLGOSIN 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).

Metotrexato a dosi inferiori di 15 mg/settimana: 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.

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

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

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

ASSOCIAZIONI 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.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

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

Mifepristone: 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.

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

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'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, Dolgosin deve essere utilizzato solamente in caso di necessità.. Se Dolgosin 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 di trattamento la 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.

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

Allattamento

Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano.

Il ketoprofene non è raccomandato durante l' allattamento.

Fertilità

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, disturbi visivi e, in caso di presenza di tali sintomi, devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedono particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Dolgosin 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 Chron (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: rash, prurito,

Non nota: orticaria, aggravamento dell'orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose, comprese Sindrome Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, 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, alterazioni 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 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:

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 comune: edema.

Non nota: reazioni nella sede di 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 e 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: antinfiammatorio/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 antibradichinica; 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 espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioidi 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

Assorbimento

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 DOLGOSIN 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.

Eliminazione

L'eliminazione del Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (maggiore di 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 DOLGOSIN. 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 sui 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

Arginina, alcool benzilico, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

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

A confezionamento integro: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

S.F. GROUP SRL, Via Tiburtina 1143 - 00156 - Roma

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

A.I.C. n. 034925053 - "100 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare"
6 fiale 2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/03/2002

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOLGOSIN 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: Principio attivo ketoprofene mg 200.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolgosin è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrite, della spondilite anchilosante, delle manifestazioni acute articolari e periarticolari (borsite, capsulite, sinovite, tendinite); della spondilite cervicale, del dolore in sede lombare (strappi, lombaggine, sciatica, fibrosite), delle sindromi dolorose muscolo-scheletriche e della dismenorrea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

La dose è di 200 mg una volta al giorno. Le capsule rigide a rilascio prolungato di DOLGOSIN vanno assunte per via orale dopo un pasto, La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi 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 più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale ed 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

Dolgosin 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 antiinfiammatori non steroidei (FANS): In questi pazienti sono state segnalate (reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali) (vedere paragrafo 4.8).

DOLGOSIN 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
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- leucopenia e piastrinopenia;
- soggetti con emorragie in atto;
- diatesi emorragica;
- soggetti con disordini emostatici;
- insufficienza cardiaca grave;
- ulcera peptica attiva o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, o, ulcerazione o perforazione.

DOLGOSIN è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) ed in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dolgosin capsule rigide a rilascio prolungato contiene **saccarosio**: i pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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 DOLGOSIN 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).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono DOLGOSIN 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 a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere 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 di 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. DOLGOSIN deve essere interrotto alla prima comparsa di

rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed 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 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. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

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 (p. 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 (p. 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.

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:

Se si verificano disturbi della vista come visione offuscata il trattamento deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

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

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e agenti antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel):

aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin . Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere seguiti attentamente

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 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

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti 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 di iperpotassiemia è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Corticosteroidi: Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: 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 co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono DOLGOSIN 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).

Metotrexate a dosi inferiori a 15 mg/settimana: 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.

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

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

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

ASSOCIAZIONI 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.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

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

Mifepristone: 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.

Ciclosporina e Tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.

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'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 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 della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Dolgosin deve essere utilizzato solamente in caso di necessità.

. Se Dolgosin 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, la durata del trattamento la 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

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.

Allattamento

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

Fertilità

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, Dolgosin 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 ($\geq 1/10.000$, < 1000), molto raro ($< 1/10.000$), 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.

comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.

non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite.

raro; stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite.

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

non comune: rash, prurito

non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eritema, reazioni bollose comprese sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

raro: attacchi d'asma

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

Patologie del sistema nervoso

non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

raro: parestesia

non nota: meningite asettica, convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

raro: tinnito

Patologie renali e urinarie

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

Patologie epatobiliari

raro; epatiti, aumento dei livelli delle transaminasi, aumento della bilirubina sierica dovuto a malattie epatiche, ittero

Patologie del sistema emolinfopoietico:

raro: anemia dovuta a sanguinamento, leucopenia

non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, aplasia midollare, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock)

Disturbi psichiatrici

non nota: depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (vasculite leucocitoclastica)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

non comune: edema, affaticamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

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

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) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (p. 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

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi fino a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati di natura benigna e

limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico. Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene. 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.

Poiché DOLGOSIN capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione a dismissione regolata è plausibile ritenere che il ketoprofene continui ad essere assorbito per 16 ore a partire dal momento dell'assunzione.

Se il paziente è portato all'osservazione del medico entro breve tempo dall'ingestione di dosi eccessive, va praticato un lavaggio gastrico allo scopo di recuperare i granuli ancora presenti nello stomaco, che sono riconoscibili nel contenuto gastrico. Il trattamento è comunque sintomatico e di sostegno.

. Dovrebbe altresì essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivato in un tentativo di ridurre l'assorbimento del ketoprofene a cessione lenta. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: farmaci antiinfiammatori/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 antibradichinica; 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 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 e la sua eliminazione avviene prevalentemente attraverso le urine.

La particolare formulazione di DOLGOSIN assicura livelli ematici costanti e terapeuticamente attivi di ketoprofene nelle 24 ore. Gli studi farmacocinetici hanno permesso di evidenziare il picco ematico dopo circa 7 ore dalla somministrazione ed un $t_{1/2}$ di circa 5 ore. La somministrazione di DOLGOSIN non determina accumulo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico del ketoprofene. La DL_{50} nel ratto, e 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 sui dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Microgranuli di saccarosio e amido, povidone K30, poli(metil)metacrilati (Eudragit RS), talco. Costituenti della capsula: gelatina, titanio biossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il prodotto al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DOLGOSIN 200 mg blister alluminio PVC/PVDC; confezione da 28 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DYMALIFE PHARMACEUTICAL S.R.L.

VIA BAGNULO 95, 80063

PIANO DI SORRENTO

NAPOLI (NA)

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

A.I.C. n. 034925040 - "200 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/03/2003

Data del Rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO