

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KETOLIS “40 mg polvere per soluzione orale”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene:

Principio attivo: 40 mg di Ketoprofene sale di lisina (corrispondenti a 25 mg di ketoprofene)

Eccipienti con effetti noti: 845 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Non superare le dosi consigliate: in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

La durata della terapia dovrà essere limitata al superamento dell'episodio doloroso.

Modo di somministrazione

Versare il contenuto della bustina in mezzo bicchiere di acqua e mescolare.

È preferibile assumere il prodotto a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

KETOLIS è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, orticaria, eruzioni cutanee o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene, o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS); Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state osservate in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8);
- pazienti con ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- terzo trimestre di gravidanza, gravidanza accertata o presunta, durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 – gravidanza e allattamento) e nei bambini al di sotto dei 15 anni;
- severa insufficienza cardiaca;

- pazienti con ulcera gastrica o duodenale, gastrite e dispepsia cronica;
- soggetti con leucopenia o piastrinopenia, con emorragie in atto o diatesi emorragica, in corso di trattamento con anticoagulanti;
- pazienti con grave insufficienza renale o epatica;
- pazienti sottoposti ad importanti interventi chirurgici.

E' sconsigliata, inoltre, la somministrazione contemporanea ad altri farmaci antinfiammatori e ad acido acetilsalicilico.

Ulcera peptica/emorragia attiva o storia di ulcera peptica ricorrente/emorragia (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia).

Precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS.

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 i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3 - Controindicazioni), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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

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 - Posologia e modo di somministrazione).

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

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati). 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. KETOLIS deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

escludere un rischio simile per ketoprofene quando esso è somministrato alla dose giornaliera di una bustina, in dose singola, o ripetuta 2-3 volte al giorno.

KETOLIS contiene sorbitolo: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Precauzioni

Pazienti con ulcera peptica attiva o con storia di ulcera peptica.

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

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti che ricevono una terapia diuretica, in pazienti con compromissione renale cronica, in particolare se i pazienti sono anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può provocare una diminuzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad uno scompenso renale.

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

Come per gli altri FANS, in presenza di una infezione, bisogna tenere in considerazione che le proprietà antiinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione come per esempio la febbre.

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente, specialmente durante la terapia a lungo termine.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti rari casi di ittero ed epatite.

Per fertilità, gravidanza e allattamento, vedere paragrafo 4.6.

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica e allergica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al rischio di allergie all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo farmaco può provocare attacco di asma o broncospasmo, soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3- Controindicazioni). Pertanto in questi soggetti, nonché in caso di broncopneumopatia ostruttiva cronica o di nefropatia, il prodotto va impiegato soltanto sotto controllo medico.

Come per altri FANS, 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).

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

Dopo alcuni giorni di trattamento senza risultati apprezzabili consultare il medico.

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

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

Quando il prodotto è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché il farmaco potrebbe scatenare un attacco.

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 - Posologia e modo di somministrazione e 4.3 - Controindicazioni).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2) e alte dosi di salicilati:

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinali e sanguinamento.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina, clopidogrel):

Aumento del rischio di sanguinamento (vedere - paragrafo 4.4 – avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Se la co-somministrazione è inevitabile, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio.

Litio:

Rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere livelli tossici a causa della diminuzione dell'escrezione renale di litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana:

Aumento del rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi (>15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spostamento dalle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione della clearance renale.

Pertanto, i pazienti sottoposti a trattamento con tali farmaci debbono consultare il medico prima di assumere il prodotto.

Associazioni che richiedono precauzione

Diuretici:

Pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima di iniziare la co-somministrazione ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale (si veda Sezione 4.4) dopo l'inizio del trattamento.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati e pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la cicloossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta.

Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:

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

Corticosteroidi:

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Pentossifillina:

Aumento del rischio di sanguinamento. Controlli clinici più frequenti e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Sono da tener presenti eventuali interazioni con i seguenti farmaci: ipoglicemizzanti orali

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

Farmaci Antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, diuretici):

Il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.

Trombolitici e Agenti anti-aggreganti:

Aumento del rischio di sanguinamento.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):

Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Probenecid:

La concomitante somministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene.

Difenilidantoina e sulfamidici:

Poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre- e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

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

Pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non strettamente necessario.

Se il ketoprofene è usato da una donna in fase di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la durata di trattamento più breve possibile.

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

il feto a:

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile ed è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza così come l'uso di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e delle cicloossigenasi. La somministrazione dei FANS dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

I pazienti devono essere avvisati della possibilità di insorgenza di sonnolenza, senso di vertigine o convulsioni e di evitare di guidare, usare macchinari se compaiono questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato Gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). La frequenza e l'entità di tali effetti risultano sensibilmente ridotte assumendo il farmaco a stomaco pieno.

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

Classificazione delle frequenze attese:

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Raro: anemia emorragica
- Non nota: trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare

Disturbi del sistema immunitario

- Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock), ipersensibilità

Disturbi psichiatrici

- Non nota: alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nervoso

- Non comune: mal di testa, sonnolenza
- Raro: parestesie
- Non nota: convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

- Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- Raro: tinnito
- Non comune: vertigini

Patologie cardiache

- Non nota: insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

- Non nota: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Raro: asma
- Non nota: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, edema della laringe, edema della glottide.

Patologie gastrointestinali

- Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
- Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite
- Raro: stomatite, ulcera peptica
- Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia e perforazione gastrointestinale, stomatite ulcerativa, melena, ematemesi, ulcera e perforazione duodenale

Patologie epatobiliari

- Raro: epatite, aumento delle transaminasi, livelli di bilirubina sierica elevati dovuti a disturbi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: rash, prurito
- Non nota: reazioni da fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, edema, esantema

Patologie renali e urinarie:

- Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulo interstiziale, sindrome nefritica, test della funzione renale alterati

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Non comune: affaticamento, edema

Esami diagnostici

- Raro: peso aumentato

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

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 benigni e limitati a letargia, sonnolenza, mal di testa, vertigini, confusione e perdita di coscienza, così come dolore, nausea, vomito, dolore epigastrico. Si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi.

Non esistono antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massivo si raccomanda una lavanda gastrica e si consiglia di istituire un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria e correggere l'acidosi, se presente.

In casi di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per rimuovere il farmaco in circolo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei – derivati dell'acido propionico

Codice ATC: M01AE03.

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito.

L'emivita plasmatica è approssimativamente di 1,5 ore. Dopo somministrazioni ripetute di ketoprofene non è stato osservato alcun accumulo.

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

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

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

Dopo somministrazione di ketoprofene, il prodotto è stato identificato nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Studi di teratogenesi, di fertilità e riproduzione e di tossicità peri-postnatale evidenziano la non teratogenicità di ketoprofene e l'assenza di effetti negativi sulla funzione riproduttiva.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (Neosorb P60), Sorbitolo (Neosorb P30/P60), Povidone, Silice colloidale anidra, Cloruro di sodio, saccarina sodica, Ammonio glicirizzato, Aroma menta.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 10 o 20 bustine di carta/alluminio/polietilene. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. – Viale Sarca, n. 223 – 20126 Milano (MI)

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

KETOLIS “40 mg polvere per soluzione orale” – 10 bustine AIC n.: 044266017
KETOLIS “40 mg polvere per soluzione orale” – 20 bustine AIC n.: 044266029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

10/02/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

Agenzia Italiana del Farmaco