

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KELIS 80 mg polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina bipartita contiene:

Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 80 mg corrispondenti a 50 mg di ketoprofene

Eccipiente con effetti noti: sorbitolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Polvere omogenea di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti: trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore, tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorosa, reumatismo extra-articolare, flogosi post-traumatica, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

In pediatria: trattamento sintomatico e di breve durata di stati infiammatori associati a dolore, anche accompagnati da piressia, quali quelli a carico dell'apparato osteoarticolare, dolore post operatorio e otiti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti: una bustina da 80 mg (dose intera) tre volte al giorno durante i pasti.

Bambini di età tra i 6 ed i 14 anni: mezza bustina da 40 mg (mezza dose) tre volte al giorno durante i pasti.

Anziani: la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: si consiglia di instaurare la terapia al dosaggio minimo giornaliero (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Modo di somministrazione

Istruzioni sull'impiego della bustina: aprendo la bustina lungo la linea indicata "metà dose" si ottiene una dose da 40 mg. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose da 80 mg. Versare il contenuto di una bustina o di mezza bustina in mezzo bicchiere di acqua e mescolare.

4.3 Controindicazioni

KELIS non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, polipi nasali, orticaria, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio 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).
- Ulcera peptica/emorragia attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione) o dispepsia cronica.
- Sanguinamento gastrointestinale o perforazione gastrointestinale conseguenti a precedente terapia con FANS o altri sanguinamenti attivi o disturbi emorragici.
- Morbo di Crohn o colite ulcerosa.
- Asma bronchiale pregressa.
- Grave insufficienza cardiaca.
- Grave insufficienza epatica.
- Grave insufficienza renale.
- Diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, o pazienti soggetti a terapia anticoagulante.
- Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 6 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Somministrare con cautela nei pazienti con manifestazioni allergiche o allergia pregressa. Il trattamento con ketoprofene sale di lisina deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

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

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).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Kelis può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Kelis è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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

Effetti gastrointestinali

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

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

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ketoprofene sale di lisina il trattamento deve essere sospeso.

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

In alcuni pazienti pediatrici trattati con ketoprofene sale di lisina sono state riscontrate emorragie gastrointestinali, occasionalmente anche gravi, ed ulcera (vedere paragrafo 4.8); pertanto il prodotto va somministrato sotto stretto controllo del medico che dovrà valutare volta per volta lo schema posologico necessario.

Effetti sulla cute

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

Effetti renali ed epatici

Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

Si deve monitorare attentamente la funzione renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, con cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia diuretica, con insufficienza renale cronica particolarmente se anziani. In tali pazienti la somministrazione di ketoprofene sale di lisina può causare una riduzione del flusso ematico renale, causato dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad alterazioni renali.

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine. Con ketoprofene sale di lisina sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

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

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

La somministrazione di ketoprofene dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

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

I soggetti asmatici con rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS, rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi d'asma o broncospasma, soprattutto nei soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene circa 1,7 g di sorbitolo per dose, equivalente a circa 5,1 g per dose massima giornaliera raccomandata (3 bustine). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2), incluse alte dosi di salicilati ($\geq 3\text{g/die}$): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (ad esempio eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti aumentando il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.
- Agenti antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
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.
- Metotrexato, usato ad alte dosi di 15 mg/settimana o più: aumento del rischio di tossicità ematica del metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi ($>15\text{ mg/settimana}$), probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e alla riduzione della sua clearance renale.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Diuretici: i pazienti e in particolare, quelli che assumono diuretici e disidratati, sono a alto rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria dovuta ad una riduzione del flusso ematico renale. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.

- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: in alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della 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, usato a basse dosi, inferiori a 15mg/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: aumento del rischio di sanguinamento. È necessario aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.

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

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

- Antipertensivi (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi, mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.
- Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene.
- Agenti anti-aggreganti e Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Ciclosporina, tacrolimus: rischio di effetti additivi nefrotossici, in particolare nei soggetti anziani. Durante la terapia associata deve essere misurata la funzionalità renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale; pertanto Ketoprofene sale di lisina non deve essere somministrato durante la

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

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di KELIS potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, KELIS non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se KELIS è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a KELIS per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con KELIS deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/ chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, (vedere sopra);

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

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

Di conseguenza, KELIS è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

L'uso di Ketoprofene sale di lisina, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di Ketoprofene sale di lisina 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 informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri o convulsioni e devono evitare di guidare o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza in caso di presenza di tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza derivata dalla commercializzazione delle formulazioni orali di ketoprofene sale di lisina evidenzia che la comparsa di effetti indesiderati è un evento molto raro. Basandosi sulla stima di pazienti esposti, derivata dal numero di confezioni vendute, e considerando il numero di segnalazioni spontanee, meno di un paziente ogni 100.000 ha manifestato reazioni avverse. Nella maggior parte dei casi i sintomi hanno avuto carattere transitorio e si sono risolti con la sospensione della terapia e, in alcuni casi, con trattamento farmacologico specifico.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in seguito alla somministrazione di ketoprofene sale di lisina negli adulti.

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rari: anemia dovuta a sanguinamento.

Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, aplasia midollare.

Sono stati riportati casi singoli rispettivamente di leucocitosi, linfofangite, porpora, porpora trombocitopenica, e leucocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazioni anafilattiche (incluso shock).

Disturbi psichiatrici:

Non nota: alterazione dell'umore, eccitabilità, insonnia.

È stato riportato un singolo caso di ansia, allucinazioni visive, ipereccitabilità e alterazione del comportamento in un paziente pediatrico che aveva assunto una dose doppia rispetto a quella raccomandata nel RCP. I sintomi sono scomparsi spontaneamente nell'arco di 1-2 giorni.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, capogiri, sonnolenza.

Rari: parestesia.

Non nota: convulsioni, disgeusia.

Sono stati osservati solo occasionalmente brividi, discinesia transitoria, astenia, vertigini. È stato riportato un singolo caso di tremore e ipercinesia in una paziente anziana trattata concomitantemente con un antibiotico chinolonico.

Patologie dell'occhio:

Rari: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: edema periorbitale.

Disturbi dell'orecchio e del labirinto:

Rari: tinnito

Patologie cardiache:

Non nota: insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia.

Patologie vascolari:

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione.

Eccezionalmente sono stati segnalati casi di vasculite e rossore cutaneo.

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) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rari: asma.

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

È stato riportato un singolo caso di insufficienza respiratoria acuta ad esito fatale in un paziente asmatico e sensibile all'aspirina. La maggior parte delle reazioni manifestatesi in pazienti allergici/asmatici e/o con ipersensibilità nota ai FANS hanno avuto carattere di gravità.

Patologie gastrointestinali:

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).

Comuni: nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale.

Non comune: costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite.

Rari: stomatiti ulcerative, ulcera peptica.

Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale e perforazione (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate ulcera gastrica e duodenale e gastrite erosiva. In due casi singoli si sono manifestate rispettivamente ematemesi o melena. Sono stati riportati due casi singoli rispettivamente di stomatite ulcerativa ed edema della lingua.

Patologie epatobiliari:

Rari: epatite, aumento dei livelli delle transaminasi, elevati livelli di bilirubina sierica dovuti ai disordini epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rash, prurito.

Non nota: fotosensibilizzazione, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose, includenti sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, eritema, esantema, esantema maculopapulare, dermatite, eruzioni cutanee, eczemi da contatto.

Alcuni FANS, incluso ketoprofene, possono causare, ma sono estremamente rare, gravi reazioni mucocutanee (quali sindrome Stevens-Johnson, sindrome Lyell).

Patologie renali e urinarie:

Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, anormalità nei test della funzione renale, disuria.

Sono stati riportati anche edema del volto ed ematuria. E' stato riportato un singolo caso di oliguria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: edema, affaticamento.

Non nota: reazioni allergiche e anafilattoidi, shock anafilattico, edema della bocca.

Sono stati riportati casi singoli rispettivamente di edema periferico e sincope.

Esami diagnostici:

Rari: aumento del peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene sale di lisina. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati di natura benigna e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico. Sintomi da sovradosaggio possono comprendere anche: disturbi a carico del sistema nervoso centrale, come mal di testa, vertigine, confusione e perdita di coscienza, così come dolore, nausea e vomito. Si possono verificare anche ipotensione, depressione respiratoria e cianosi.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene sale di lisina. In caso di sospetto di un grave sovradosaggio, si raccomanda la lavanda gastrica e l'istituzione di terapie di supporto e sintomatiche per compensare la disidratazione, per monitorare la funzione renale e per correggere l'acidosi qualora presente.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori, antireumatici, non steroidei. Derivati dell'acido propionico. ATC: M01AE03

Ketoprofene sale di lisina è il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

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 inibizione dell'enzima cicloossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2a} 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 antiinfiammatorio sia con un effetto centrale.

Ketoprofene sale di lisina esplica una attività antipiretica senza interferire con i normali processi di termoregolazione.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità rispetto a ketoprofene acido.

La forma per uso orale permette l'assunzione del principio attivo già in soluzione acquosa e quindi porta ad un rapido incremento dei livelli plasmatici e ad un precoce raggiungimento del valore di picco. Ciò si estrinseca, clinicamente, con una più rapida insorgenza ed una maggiore intensità dell'effetto antalgico ed antiflogistico.

Il profilo cinetico nel bambino non differisce da quello dell'adulto.

La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco né produce accumulo.

Ketoprofene è legato per il 95-99% alle proteine plasmatiche. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica. L'eliminazione è rapida ed essenzialmente per via renale: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. Il ketoprofene è estensivamente metabolizzato: il 60-80% circa del prodotto somministrato per via sistemica si trova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Per quanto riguarda la tossicità embriofetale e la teratogenesi dei FANS nell'animale si rimanda al paragrafo 4.6.

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 Glicirrinato, Aroma menta.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 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

Scatola di cartone litografato contenente 30 bustine bipartite di carta/alluminio/politene da 2 g.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Epifarma Srl - Via San Rocco, 6 - 85033 Episcopia (PZ)

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

KELIS 80 mg polvere per soluzione orale - 30 bustine bipartite

AIC: 038723019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 15/03/2010

Rinnovo dell'Autorizzazione: 17/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco