

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isofenal 100 mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala di soluzione iniettabile contiene 100 mg di ketoprofene.  
Eccipienti con effetti noti: alcol benzilico 40 mg.

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).

Iniettare immediatamente dopo l'aspirazione della soluzione nella siringa. La soluzione non utilizzata deve essere gettata.

La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare 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**

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

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

Isofenal è controindicato anche nei seguenti casi:

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

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Avvertenze

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

L'uso concomitante di Isofenal 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 segnalate 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 gastrointestinale, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, agenti antiaggreganti come l'aspirina o nicorandil (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 Isofenal il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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

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

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

#### *Reazioni cutanee:*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate 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. Isofenal deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### *Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti*

Isofenal 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 Isofenal 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.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Questo medicinale contiene 40 mg di **alcol benzilico** per fiala, equivalente a 40mg/2 ml.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza

epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

#### Precauzioni

### *Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica*

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

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

### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

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

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

È stato segnalato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e ictus) nei pazienti trattati per il dolore perioperatorio con FANS nel contesto di un intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

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 segnalato 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 in 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 Isofenal 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 Isofenal 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 **FANS** (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi:* aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

*Anticoagulanti:* aumento del rischio di sanguinamento.

- eparina;
- antagonisti della vitamina K (come warfarin);
- inibitori dell'aggregazione piastrinica (come ticlopidina e clopidogrel);
- inibitori della trombina (come dabigatran);
- inibitori diretti del fattore Xa (come apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti.

*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.

*Metotressato a dosi superiori a 15 mg/settimana:* aumento del rischio di tossicità ematologica da metotressato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (>15mg/settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotressato 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 metotressato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotressato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

##### Associazioni che richiedono cautela

*Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:*

alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

*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 ciclossigenasi 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 Isofenal 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 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*: 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.

*Nicorandil*: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, vi è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*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.

*Sulfoniluree*: sono, inoltre, da tenere presenti eventuali interazioni con ipoglicemizzanti orali.

#### 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 (vedi 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 trattamento con mifepristone 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.

*Rischi connessi all'iperkaliemia*: alcuni prodotti medicinali o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperkaliemia, ad esempio i sali di potassio, i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione, i bloccanti del recettore per l'angiotensina II, i FANS, le eparine (a basso peso molecolare o non frazionata), le ciclosporine, il tacrolimus e il trimetoprim. Il presentarsi dell'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Questo rischio è aumentato le sostanze menzionate sopra sono somministrate contemporaneamente.

*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'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 embrio-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato 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 Isofenal deve essere utilizzato solamente in caso di necessità. Se Isofenal è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il

secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

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

tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con 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 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, Isofenal 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: stipsi, diarrea, flatulenza, gastriti.

Raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite.

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

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*



Non comuni: eruzione cutanea, prurito.

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Raro: asma.

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

*Patologie del sistema nervoso:*

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza.

Raro: parestesie.

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

*Disturbi psichiatrici:*

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

*Patologie dell'occhio:*

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Raro: tinnito.

*Patologie renali e urinarie:*

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

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 segnalati 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 comuni: edema.

Non Nota: reazioni nella sede d'iniezione, inclusa *Embolia cutis medicamentosa* (sindrome di Nicolau).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non nota: iponatremia, 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) 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: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* antinfiammatori/antireumatici non steroidei, *codice ATC:* M01AE03.

Ketoprofene è un farmaco ad attività antiinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antiinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichimica; 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**

### Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Isofenal 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.

### Distribuzione

Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 99%.

Ketoprofene si diffonde al liquido sinoviale ed ai tessuti intrarticolari, capsulari, sinoviali e tendinei. Ketoprofene attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 2 ore. Il volume di distribuzione è di circa 7 L.

### Biotrasformazione

La biotrasformazione di ketoprofene è caratterizzata da due vie principali, idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico, di cui la seconda rappresenta la via principale nell'uomo.

L'escrezione in forma immodificata è minima (meno dell'1%). Quasi tutto il farmaco viene eliminato nelle urine in forma immodificata, il 65 – 85% della dose somministrata viene glucuronizzato.

### Escrezione

Il 50% della dose viene escreto nelle urine entro 6 ore dalla somministrazione. Entro 5 giorni dalla somministrazione circa il 75% - 90% della dose viene escreto principalmente nelle urine. L'eliminazione fecale è minima (1 a 8%).

### 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 Isofenal. La DL50 per via orale nel ratto, è di 165 mg/Kg, mentre nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **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**

So.Se.PHARM S.r.l. -Via dei Castelli Romani, 22 – 00071 Pomezia (Roma)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Isofenal 100mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare – 6 fiale - AIC 035072014.

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 Gennaio 2002

Data del rinnovo: 31 Gennaio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**