

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Okitask 40 mg granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene:

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

Eccipienti con effetto noto: aspartame, sodio dodecil solfato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per uso orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 maggiori di 15 anni: la dose raccomandata è 40 mg (corrispondente a 1 bustina), in dose singola, o ripetuta 2-3 volte al giorno, nelle forme dolorose di maggiore intensità. Non superare le dosi raccomandate.

Popolazioni particolari

Anziani

La posologia deve essere attentamente stabilita prendendo in considerazione un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

In caso di insufficienza renale si raccomanda di controllare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Okitask 40 mg granulato non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche o renali (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Okitask 40 mg granulato nei bambini non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Il contenuto della bustina può essere posto direttamente sulla lingua. Si dissolve con la saliva: questo ne consente l'impiego senza acqua.

È preferibile assumere il prodotto a stomaco pieno.

Durata di trattamento

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

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

4.3 Controindicazioni

Okitask 40 mg granulato 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;
- asma, broncospasmo, rinite acuta, orticaria, eruzioni cutanee, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico causati da ketoprofene, o da medicinali con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico, altri FANS e inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2), vedere paragrafo 4.8;
- asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- gastrite;
- ulcera peptica/emorragia attiva o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia);
- precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- leucopenia e piastrinopenia;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, disordini emostatici;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- terzo trimestre di gravidanza;
- minori di 15 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

L'uso concomitante di Okitask 40 mg granulato con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Reazioni gastrointestinali

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.

Nei 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 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 acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono

aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo e/o segno addominale (compreso il sanguinamento gastrointestinale) anche all'inizio 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Gli anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa dovrebbero essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Okitask 40 mg granulato il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse 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). All'inizio del trattamento i pazienti sembrano essere a più alto rischio. Okitask 40 mg granulato deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

In pazienti con funzionalità renale compromessa la somministrazione di ketoprofene deve essere effettuata con particolare cautela in considerazione dell'eliminazione essenzialmente renale del farmaco.

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 (vedere paragrafo 4.3).

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perché risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.

Come per tutti i FANS, Okitask 40 mg granulato può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, Okitas 40 mg granulato può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente.

Come per altri FANS, Okitask 40 mg granulato può provocare incrementi di 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.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti casi di ittero ed epatite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzione renale, cardiovascolare o epatica.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

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 sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema correlati al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Okitask 40 mg granulato

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

Si può verificare iperkaliemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze i livelli di potassio devono essere valutati periodicamente.

Infezioni

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Okitask 40 mg granulato 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 Okitask 40 mg granulato 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.

Patologie respiratorie

Come tutti i farmaci non steroidei l'uso di ketoprofene in pazienti con asma bronchiale o con diatesi allergica può fare insorgere una crisi asmatica.

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'azione sul metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

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

Disturbi visivi

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

Okitask 40 mg granulato deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

Quando Okitask 40 mg granulato è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenare un attacco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Okitask 40 mg granulato contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Okitask 40 mg granulato contiene l'aroma limone e l'aroma lime.

Nell'aroma limone è contenuto saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Nell'aroma lime è contenuto glucosio. I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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 (> 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere valori tossici, per una ridotta escrezione renale. I livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato durante e dopo la sospensione del trattamento con ketoprofene e con altri FANS.
- Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana: la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi, probabilmente per uno spiazzamento di legame alle proteine plasmatiche e una diminuzione della clearance renale.

L'assunzione dei due medicinali deve essere distanziata di almeno 12 ore.

- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati; poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici, in caso di somministrazione contemporanea.

Associazioni che richiedono precauzione

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperkaliemia: 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'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato in caso di somministrazione contemporanea dei farmaci su menzionati.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: soggetti trattati con diuretici, soprattutto in caso di disidratazione, sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Si raccomandano l'idratazione prima di iniziare la terapia concomitante e lo stretto monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: la cosomministrazione con inibitori della ciclo-ossigenasi può comportare a un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati e anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale in caso di terapia congiunta.
- Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antiinfiammatori determinano una diminuzione della clearance renale del metotrexato con conseguente aumento della tossicità ematica. In caso di alterata funzione renale o di età avanzata il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.
- Corticosteroidi: la somministrazione contemporanea di FANS può aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pentossifillina: la cosomministrazione può determinare un aumento del rischio di sanguinamento: si raccomandano controlli del tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: la combinazione con FANS aumenta il rischio di tossicità sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. È necessario controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una settimana dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Sono da tenere presenti eventuali interazioni anche con altri ipoglicemizzanti orali.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione

- Agenti Antipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori diuretici): il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS incluso l'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.

- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.
 - Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
 - Trombolitici: la contemporanea somministrazione con i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.
 - Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
 - Probenecid: la concomitante somministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare e della glucuronoconiugazione, pertanto è necessario un adattamento della dose di ketoprofene.
 - Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni correlate all'uso di chinolonici. I pazienti in trattamento con FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
 - Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici in caso di cosomministrazione.
 - Gemeprost: l'utilizzo congiunto con un FANS può ridurre l'efficacia.
- L'assunzione di alcol durante il trattamento è da evitare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato, la somministrazione di ketoprofene deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

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%. 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.

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 che desidera una gravidanza, 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.

L'uso del medicinale 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 materno. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile e pertanto non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione dei FANS, così come di Okitask 40 mg granulato, deve 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

In seguito alla somministrazione di ketoprofene possono insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni e disturbi visivi, si raccomanda di evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune (1/10), comune (da 1/100 a $\leq 1/10$), non comune (da 1/1000 a $\leq 1/100$), raro (da 1/10000 a $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10000$), 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:

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	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 ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				anemia emorragica		trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia,

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
						anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica.
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	stomatite, ulcera peptica		esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani – vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, ulcera duodenale, perforazione duodenale, melena, ematemesi, fastidio addominale, colite, pirosi gastrica, edema della bocca, pancreatite, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito		eritema	reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, edema, esantema, sindrome di Lyell, esantema maculo-papulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticamento,		edema della faccia	edema periferico, brividi, astenia
Patologie del sistema nervoso			cefalea, vertigine, sonnolenza	parestesia		crisi convulsiva, disgeusia, capogiro, discinesia, sincope, tremore, ipercinesia
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie epatobiliari				epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata		ittero
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma		broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, edema della laringe, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'acido acetilsalilico).
Patologie renali e urinarie:						insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, prova di funzionalità renale anormale, ematuria, nefrite, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
						acuta, necrosi papillare renale, oliguria
Disturbi psichiatrici						umore alterato, depressione, allucinazione, stato confusionale, agitazione, insonnia
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari						ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						iperpotassiemia, iponatremia
Infezioni ed infestazioni						meningite asettica, linfangite
Esami diagnostici				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 aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 limitati a letargia, confusione, perdita di coscienza, sonnolenza, cefalea, vertigini, capogiri, nausea, vomito, dolore epigastrico, dolore addominale e diarrea. In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi, in tal caso il paziente deve essere immediatamente trasferito in un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico.

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 ciclo ossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, 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. Le concentrazioni massime plasmatiche di ketoprofene vengono raggiunte dopo 20 minuti dalla somministrazione.

L'emivita plasmatica è approssimativamente di 1,5 ora. 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 Okitask 40 mg granulato viene escreto nelle urine come metabolita glucoronato in 24 ore. Da uno studio di farmacocinetica condotto su 69 soggetti si evidenzia che a 5' vengono raggiunti livelli plasmatici di 0,15 mcg/ml (DS 0,19 mcg/ml).

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 è 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 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 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 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone, silice colloidale, idrossipropilmetilcellulosa, eudragit EPO, sodio dodecil solfato, acido stearico, magnesio stearato, aspartame, mannitolo, xilitolo, talco, aroma lime, aroma limone, aroma frescofort

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 di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 bustine di granulato da 40 mg

20 bustine di granulato da 40 mg

30 bustine di granulato da 40 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 bustine A.I.C. n. 042028011

20 bustine A.I.C. n. 042028023

30 bustine A.I.C. n. 042028050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Okitask 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

Eccipienti con effetto noto: sodio dodecil solfato, sodio stearyl fumarato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compreste di forma circolare, di colore blu, con linea di incisione su un lato e di diametro 7 mm.

La linea di incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 maggiori di 15 anni: la dose raccomandata è 1 compressa in dose singola, o ripetuta 2-3 volte al giorno nelle forme dolorose di maggiore intensità.

Non superare le dosi raccomandate.

Popolazioni particolari

Anziani

La posologia deve essere attentamente stabilita prendendo in considerazione un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

In caso di insufficienza renale si raccomanda di controllare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Okitask 40 mg granulato non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Okitask 40 mg granulato nei bambini non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

È preferibile assumere il prodotto a stomaco pieno.

Durata di trattamento

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

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

4.3 Controindicazioni

Okitask 40 mg compresse 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;
- asma, broncospasmo, rinite acuta, orticaria, eruzioni cutanee polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico causati da ketoprofene, o da medicinali con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico, altri FANS e inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2), vedere paragrafo 4.8;
- asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- gastrite;
- ulcera peptica/emorragia attiva, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti, comprovati di sanguinamento o ulcerazione); precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione o dispepsia cronica;
- storia di sanguinamento gastrointestinale o perforazione conseguente a pregressa terapia con FANS;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- leucopenia e piastrinopenia;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, disordini emostatici;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- terzo trimestre di gravidanza;
- minori di 15 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

L'uso concomitante di Okitask 40 mg compresse con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Reazioni gastrointestinali

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.

Nei 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 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 acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo e/o segno addominale (compreso il sanguinamento gastrointestinale) anche all'inizio 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Gli anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa dovrebbero essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Okitask 40 mg compresse il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). All'inizio del trattamento i pazienti sembrano essere a più alto rischio. Okitask 40 mg compresse deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

In pazienti con funzionalità renale compromessa la somministrazione di ketoprofene deve essere effettuata con particolare cautela in considerazione dell'eliminazione essenzialmente renale del farmaco.

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 (vedere paragrafo 4.3).

Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o probabili ipovolemici perché risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.

Come per tutti i FANS, Okitask 40 mg compresse può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, Okitask 40 mg compresse può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite

glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con valori della funzione epatica anormali o con storia di malattia epatica, i livelli di transaminasi devono essere valutati periodicamente.

Come per altri FANS, Okitask 40 mg compresse può provocare incrementi di 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.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti casi di ittero ed epatite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzione renale, cardiovascolare o epatica.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

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 sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema correlati al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Okitask 40 mg compresse.

Si può verificare iperkaliemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze i livelli di potassio devono essere valutati periodicamente.

Infezioni

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Okitask 40 mg compresse 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 Okitask 40 mg compresse 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 persi stono o peggiorano.

Patologie respiratorie

Come tutti i farmaci non steroidei l'uso di ketoprofene in pazienti con asma bronchiale o con diatesi allergica può fare insorgere una crisi asmatica.

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un più alto rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (vedere paragrafo. 4.3). A causa dell'azione sul metabolismo dell'acido arachidonico, in

asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

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

Disturbi visivi

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

Okitask 40 mg compresse deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da alterazioni ematopoietiche, lupus eritematoso sistemico o affezioni miste del tessuto connettivo.

Quando Okitask 40 mg compresse è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenare un attacco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Okitask 40 mg compresse contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 (> 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere valori tossici, per una ridotta escrezione renale. I livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato durante e dopo la sospensione del trattamento con ketoprofene e con altri FANS.
- Metotrexato, a dosi superiori di 15 mg/settimana: la somministrazione contemporanea di un FANS può aumentare il rischio di tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato ad alte dosi, probabilmente per uno spiazzamento di legame alle proteine plasmatiche e una diminuzione della clearance renale. L'assunzione dei due medicinali deve essere distanziata di almeno 12 ore.
- Idantoïne e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati; poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici, in caso di somministrazione contemporanea.

Associazioni che richiedono precauzione

- Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperkaliemia:

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'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato in caso di somministrazione contemporanea dei farmaci su menzionati.

- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Diuretici: soggetti trattati con diuretici soprattutto in caso di disidratazione, sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Si raccomandano l'idratazione prima di iniziare la terapia concomitante e lo stretto monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: la cosomministrazione con inibitori della ciclo-ossigenasi può comportare a un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati e anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale in caso di terapia congiunta.
- Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antiinfiammatori determinano una diminuzione della clearance renale del metotrexato con conseguente aumento della tossicità ematica. In caso di alterata funzione renale o di età avanzata il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.
- Corticosteroidi: la somministrazione contemporanea di FANS può aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pentossifillina: la cosomministrazione può determinare un aumento del rischio di sanguinamento: si raccomandano controlli del tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: la combinazione con FANS aumenta il rischio di tossicità sui reticulociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. È necessario controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticulociti una settimana dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
Sono da tener presenti eventuali interazioni con altri ipoglicemizzanti orali.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione

- Agenti Antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): il trattamento con un FANS può ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Mifepristone: l'efficacia del metodo anticoncezionale può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS incluso l'acido acetilsalilico. 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.

- Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.
- Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.
- Trombolitici: la contemporanea somministrazione con i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: la concomitante somministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare e della glucuronoconiugazione, pertanto è necessario un adattamento della dose di ketoprofene.
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni correlate all'uso di chinolonici. I pazienti in trattamento con FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici in caso di cosomministrazione.
- Gemeprost: l'utilizzo congiunto con un FANS può ridurne l'efficacia.

L'assunzione di alcol durante il trattamento è da evitare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato, la somministrazione di ketoprofene deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

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%. 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.

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 che desidera una gravidanza, 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 e con oligo-idroamnios;
- 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 medicinale 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 materno. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità femminile e pertanto non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione dei FANS, così come di Okitask 40 mg compresse, deve 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

In seguito alla somministrazione di ketoprofene possono insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni e disturbi visivi, si raccomanda di evitare di guidare, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune (1/10), comune (da 1/100 a $\leq 1/10$), non comune (da 1/1000 a $\leq 1/100$), raro (da 1/10000 a $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10000$), 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:

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	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 ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
---	------------------------------	------------------------------------	---	--	-----------------------------	--------------------

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				anemia emorragica		trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica.
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	stomatite, ulcera peptica		esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani – vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, ulcera duodenale, perforazione duodenale, melena, ematemesi, fastidio addominale, pirosi gastrica, edema della bocca, pancreatite, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito		eritema	reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, edema, esantema, sindrome di Lyell, esantema maculo-papulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticamento,		edema della faccia	edema periferico, brividi, astenia
Patologie del sistema nervoso			cefalea, vertigine, sonnolenza	parestesia		crisi convulsiva, disgeusia, capogiro, discinesia, sincope, tremore, ipercinesia
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		
Patologie epatobiliari				epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata		ittero

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma		broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, edema della laringe, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'acido acetilsalicilico)
Patologie renali e urinarie:						insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, prova di funzionalità renale anormale, ematuria, nefrite, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria
Disturbi psichiatrici						umore alterato, depressione, allucinazione, stato confusionale, agitazione, insonnia

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari						ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						iperpotassiemia, iponatremia
Infezioni ed infestazioni						meningite asettica, linfangite
Esami diagnostici				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 aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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 limitati a letargia, confusione, perdita di coscienza, sonnolenza, cefalea, vertigini, capogiri, nausea, vomito, dolore epigastrico, dolore addominale e diarrea. In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche emorragia gastrointestinale, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi, in tal caso il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico.

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. PROPRIETÀ 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 ciclo ossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG₂ e PGH₂, precursori delle prostaglandine PGE₁, 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. Le concentrazioni massime plasmatiche di ketoprofene vengono raggiunte dopo 20 minuti dalla somministrazione.

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 Okitask viene escreto nelle urine come metabolita glucoronato in 24 ore.

Da uno studio di farmacocinetica condotto sulla formulazione in compresse su 30 soggetti si evidenzia che a 5' vengono raggiunti livelli plasmatici medi di 0,43 mcg/ml (min. 0,01 – max 4,04 mcg/ml).

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 è 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 DL_{50} 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

Nucleo: cros повідone, silice colloidale anidra, sodio dodecil solfato, mannitolo (E421), sodio stearyl fumarato

Rivestimento: (Opadry II 85 F blu 320 U) alcool polivinilico, macrogol 3350, titanio diossido (E171), talco, blu brillante lacca di alluminio (E133), giallo chinolina lacca di alluminio (E104).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in Alu/Alu contenuto in scatola di cartone. Confezione da 10, 20 e 30 compresse rivestite con film da 40 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse rivestite con film A.I.C. n. 042028035

20 compresse rivestite con film A.I.C. n. 042028047

30 compresse rivestite con film A.I.C. n. 042028062

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO