

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ILMOTASK 40 mg granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene:

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

Eccipiente con effetti noti: aspartame e alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore acuto di grado lieve e moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti sopra i 15 anni: la dose raccomandata è di 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 speciali

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale lieve o moderata

Si raccomanda una terapia al dosaggio minimo giornaliero e un attento monitoraggio. Si raccomanda di monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica lieve o moderata

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

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ILMOTASK 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 medicinale a stomaco pieno.

Durata del trattamento

La durata della terapia deve 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

ILMOTASK 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 o perforazione (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;
- pazienti sottoposti ad importanti interventi chirurgici;
- utilizzo di un dosaggio elevato di diuretici;
- terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- minori di 15 anni.

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 sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso concomitante di ILMOTASK con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Effetti gastrointestinali

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

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 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

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).

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 ILMOTASK il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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 paragrafi 4.2 e 4.3).

Effetti sulla cute

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

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

Effetti renali ed epatici

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, con cirrosi e nefrosi, nei pazienti che ricevono una terapia diuretica, in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se i pazienti sono anziani. In questi pazienti la somministrazione di ketoprofene sale di lisina 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, ILMOTASK può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, ketoprofene può essere associato ad eventi avversi sul sistema renale che possono portare a nefrite glomerulare, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica 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, ILMOTASK 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 sale di lisina 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 un 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 (per es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ILMOTASK.

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

ILMOTASK 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 ILMOTASK 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 medicinale può causare crisi asmatiche o broncospasmo, shock ed altri fenomeni allergici soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico (aspirina) 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.

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

Quando è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché potrebbe scatenarne un attacco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ILMOTASK contiene 10,56 mg di aspartame per dose (1 bustina) equivalente a 31,78 mg per dose massima giornaliera raccomandata (3 bustine).

L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannosa nei pazienti affetti da fenilchetonuria.

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

Questo medicinale contiene aroma lime, aroma limone, aroma frescofort, che a loro volta contengono 0,00032 mg di alcol benzilico per dose (1 bustina) equivalente a 0,00096 mg per dose massima giornaliera raccomandata (3 bustine). Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Per la presenza di alcol benzilico, usare con cautela in gravidanza o in allattamento. Questo perchè grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

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).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Associazioni non raccomandate

- Altri FANS, (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e alte dosi di salicilati (> 3g/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 co-somministrazione non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.
- 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 co-somministrazione non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.
- Litio: la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare i livelli plasmatici di litio, che possono raggiungere livelli 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 a 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 contemporanea 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 funzione 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 co-somministrazione con inibitori della ciclossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale e possibile insufficienza renale acuta soprattutto nei soggetti disidratati o pazienti anziani. Si raccomandano cautela, idratazione e monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: gli antinfiammatori 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 co-somministrazione 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 emocritometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una settimana dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.

- Sulfaniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche. 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): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- 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, tacrolimus: la somministrazione contemporanea con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità, soprattutto nei soggetti anziani.
- Trombolitici: la somministrazione contemporanea con i FANS può comportare un rischio maggiore di sanguinamento.

- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidrogel) e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): i FANS possono aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: la somministrazione contemporanea di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene per inibizione della secrezione tubulare renale 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 che prendono 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 co-somministrazione.
- Gemeprost: la somministrazione contemporanea 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'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 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, di mortalità embrione-fetale e un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare (vedere paragrafo 5.3).

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ILMOTASK potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento.

Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo l'interruzione del trattamento.

Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ILMOTASK non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se ILMOTASK è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a ILMOTASK per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ILMOTASK deve essere interrotto.

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

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

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può 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, ILMOTASK è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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 ILMOTASK, 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 in caso di presenza di tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

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

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

Classificazione per sistemi e organi MeDRA	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, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore	stipsi, diarrea,	stomatite, ulcera peptica		esacerbazione di colite e malattia di Crohn,

		addominal e, vomito	flatulenza, gastrite			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
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito		eritem a	reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens- Johnson e necrosi epidermica tossica, edema, esantema, sindrome di Lyell, esantema maculopapulare, porpora, pustolosi esantematica acuta generalizzata, dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			affaticament o	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
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 tubulointerstiziale, 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
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 superiori a 2,5 g di ketoprofene sale di lisina. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati comprendono: 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. Sono stati descritti anche insufficienza renale, convulsioni e coma. In tali casi il paziente deve essere immediatamente trasferito in un centro ospedaliero specializzato per iniziare il trattamento sintomatico.

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

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene sale di lisina. 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 la funzione renale e correggere l'acidosi, se presente.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal 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 il sale di lisina dell'acido 2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio ed antipiretico che appartiene alla classe dei FANS.

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 ciclossigenasi.

In specifico, si osserva una inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici, PGG_2 e PGH_2 , precursori delle prostaglandine PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ e PGD_2 e anche della prostaciclina PGI_2 e dei trombossani (TxA_2 e TxB_2). Inoltre, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interferire con altri mediatori quali le chinine, provocando un'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.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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.

Distribuzione

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

Il Ketoprofene, grazie al suo elevato livello di liposolubilità, è rapidamente e facilmente distribuito nel sistema nervoso centrale e attraversa la barriera emato-encefalica in 15 minuti.

Il medicinale è stato identificato nel tessuto tonsillare, e anche nel liquido sinoviale con un picco di concentrazione di circa il 30% rispetto a quelli ottenuti nel plasma.

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.

Biotrasformazione

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.

Eliminazione

L'eliminazione è rapida e avviene principalmente per via renale. Il 60-80% di una dose di ILMOTASK viene escreto nelle urine come metabolita glucoronato in 24 ore.

Compromissione renale

Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale il tempo di emivita del ketoprofene è prolungato a circa 3 ore. Nei pazienti con compromissione di grado moderato-severo l'emivita di eliminazione è prolungata a circa 5-9 ore.

Anziani

Dopo somministrazione orale di una dose di 150 mg di ketoprofene, è stato osservato negli anziani rispetto ai pazienti giovani, un aumento dell'AUC e dell'emivita media di ketoprofene, con una riduzione non significativa del volume di distribuzione (Vd/F) per kg di peso corporeo e una riduzione della clearance totale. Questo aumento dell'esposizione a ketoprofene negli anziani sembra essere correlata in parte a una riduzione del volume di distribuzione e in parte alla ridotta escrezione renale del metabolita glucuronide del ketoprofene.

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.

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.

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 organo genetico (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, xilitolo, aroma lime, aroma limone, aroma frescofort (gli eccipienti aroma contengono **alcol benzilico**), **aspartame**, talco, copolimero di metacrilato butilato basico, magnesio stearato, silice colloidale idrata, ipromellosa, acido stearico, povidone, sodio laurilsolfato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 10, 12, 20, 24 e 30 bustine in PET/AL/PE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Farmitalia S.r.l
Via Pinciana 25
00198 Roma

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

AIC n. 044363048 – “40 mg Granulato in bustina” – 10 Bustine in PET/AL/PE
AIC n. 044363012 – “40 mg Granulato in bustina” – 12 Bustine in PET/AL/PE
AIC n. 044363051 – “40 mg Granulato in bustina” – 20 Bustine in PET/AL/PE
AIC n. 044363024 – “40 mg Granulato in bustina” – 24 Bustine in PET/AL/PE
AIC n. 044363036 – “40 mg Granulato in bustina” – 30 Bustine in PET/AL/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: settembre 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO