

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dexfenia 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene: dexketoprofene 25 mg (come dexketoprofene trometamolo).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese bianche o quasi bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con un'incisione su un lato della compressa.

Dimensioni: diametro di circa 10 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico, dismenorrea, dolore dentale, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

In base alla natura e all'intensità del dolore, la dose raccomandata è in genere di 12.5 mg ogni 4-6 ore o di 25 mg ogni 8 ore. La dose giornaliera totale non deve superare i 75 mg.

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 4.4).

Dexfenia compresse non è indicato nei trattamenti a lungo termine e il trattamento deve essere limitato al periodo sintomatico.

Anziani

Nei pazienti anziani si raccomanda di iniziare la terapia al limite inferiore del range di dosaggio (50 mg di dose giornaliera totale). Il dosaggio può essere aumentato in modo da raggiungere quello raccomandato per la popolazione generale solo dopo che sia stata accertata una buona tollerabilità generale.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte (50 mg di dose giornaliera totale) e devono essere sottoposti a stretto controllo medico. Dexfenia compresse non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60 – 89 ml/min), il dosaggio iniziale deve essere ridotto a 50 mg di dose giornaliera totale (vedere paragrafo 4.4). Dexfenia compresse non deve essere usato in pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina $\leq$ 59 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Dexfenia non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite ed il prodotto non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (ad esempio un bicchiere di acqua). La concomitante somministrazione di cibo ritarda la velocità di assorbimento del farmaco (vedere paragrafo "Proprietà Farmacocinetiche"), pertanto in caso di dolore acuto si raccomanda che la somministrazione avvenga almeno 30 minuti prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Dexfenia compresse non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- pazienti con ipersensibilità al principio attivo, o ad altri FANS, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- pazienti nei quali principi attivi ad azione simile (es. acido acetilsalicilico, o altri FANS) scatenano attacchi d'asma, broncospasmo, rinite acuta, o sono la causa di polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.
- reazioni fotoallergiche o fototossiche note durante il trattamento con ketoprofene o fibrati.
- pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale in relazione a precedente terapia con FANS.
- pazienti con ulcera peptica attiva/emorragia gastrointestinale o anamnesi positiva per sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale.
- pazienti con dispepsia cronica.
- pazienti che hanno altri sanguinamenti attivi o disturbi della coagulazione.
- pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa.
- pazienti con insufficienza cardiaca grave.
- pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina $\leq$ 59 ml/min).
- pazienti con grave compromissione della funzione epatica (punteggio Child-Pugh 10-15).
- pazienti con diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione.
- pazienti con disidratazione severa (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Usare con precauzione in pazienti con storia di condizioni allergiche.

L'uso concomitante di Dexfenia e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 deve essere evitato.

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).

Sicurezza gastrointestinale

Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono stati riportati con tutti i FANS in varie fasi del trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali. In caso di comparsa di sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti in trattamento con Dexfenia, si deve sospendere il trattamento.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale aumenta con l'aumentare delle dosi di FANS, nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani.

Anziani

Gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni indesiderate ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono cominciare il trattamento con la dose più bassa possibile.

Come per tutti i FANS, prima di iniziare il trattamento con dexketoprofene, bisogna indagare su pregresse storie di esofagiti, gastriti e/o ulcera peptica e assicurarsi della loro totale guarigione.

Pazienti con sintomi gastrointestinali o storia di disturbi gastrointestinali devono essere attentamente monitorati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, malattia di Crohn) in quanto le loro condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). Una terapia combinata con agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico a basso dosaggio o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

Si consiglia cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come i corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sicurezza renale

Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, l'uso dei FANS può provocare un peggioramento della funzione renale, ritenzione di liquidi e edema. Cautela è richiesta anche in pazienti sotto terapia diuretica o in quei pazienti che possono sviluppare ipovolemia, a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità.

Durante il trattamento deve essere assicurato un adeguato apporto di liquidi per prevenire la disidratazione ed un possibile associato aumento della tossicità renale.

Come tutti i FANS, questo medicinale può causare un aumento dell'azotemia e della creatinemia. Come per gli altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, può essere associato ad effetti avversi a carico del rene che possono portare a nefrite glomerulare, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta.

I pazienti anziani tendono più facilmente ad avere funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza epatica

Da usarsi con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Come gli altri FANS, il medicinale può causare lievi aumenti transitori di alcuni parametri epatici ed anche degli aumenti significativi delle AST e ALT. Nel caso si verifichi un significativo incremento di tali parametri, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani tendono più facilmente a soffrire di ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata. È necessaria una particolare cautela nei pazienti con storia di patologie cardiache, in particolare quelli con precedenti episodi di insufficienza cardiaca. In questi pazienti è stato infatti riportato un aumento del rischio di scatenare un'insufficienza cardiaca, poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema in associazione al trattamento con i FANS.

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

Conseguentemente, i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexketoprofene solo dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Tutti i FANS non selettivi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Pertanto, l'uso di dexketoprofene nei pazienti che ricevono altri trattamenti che interferiscono con l'emostasi, come warfarin o altri cumarinici o eparine non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti anziani tendono più facilmente a soffrire di una ridotta funzionalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune di esse fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS. I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio di tali reazioni all'inizio della terapia, in quanto la comparsa di reazioni si manifesta nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Il trattamento con Dexfenia deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Altre informazioni

Particolare cautela è richiesta in pazienti:

- con disturbo congenito del metabolismo porfirinico (per esempio porfiria acuta intermittente)
- con disidratazione
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore

Se il medico considera necessaria una terapia a lungo termine a base di dexketoprofene, la funzione epatica e renale e la conta ematica devono essere regolarmente controllate.

Reazioni acute gravi di ipersensibilità (shock anafilattico, per esempio) sono state osservate molto raramente. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di ipersensibilità severa a seguito dell'assunzione di Dexfenia. Qualsiasi procedura medica necessaria deve essere avviata dagli operatori sanitari in base ai sintomi.

I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale presentano un rischio maggiore di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può provocare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi infezioni cutanee e leggere complicazioni infettive dei tessuti. Ad oggi, il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'utilizzo di Dexfenia in caso di varicella.

Dexfenia deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da disturbi ematopoietici, lupus eritematoso sistemico o in presenza di patologie del tessuto connettivo.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Dexketoprofene può mascherare i sintomi di infezioni, che può portare ad un ritardo nell'inizio di un trattamento appropriato e dunque a un peggioramento dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicazioni batteriche della varicella. Quando dexketoprofene viene somministrato per il sollievo da febbre o dolore in relazione a infezione, si consiglia di monitorare l'infezione. In ambiente non ospedaliero, il paziente deve consultare il medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego nei bambini e negli adolescenti.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti interazioni sono caratteristiche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in generale:

Associazioni non consigliabili:

- Altri FANS (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e dosi elevate di salicilati (≥ 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinale a causa di un effetto sinergico.
- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti di anticoagulanti come warfarin (vedere paragrafo 4.4) a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del dexketoprofene e dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastroduodenale. Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio. Eparine: aumentato rischio di emorragia (dovuto all'inibizione della funzione piastrinica ed al danno alla mucosa gastroduodenale). Se l'associazione non può essere evitata, occorre effettuare un'attenta osservazione clinica ed il monitoraggio dei parametri di laboratorio.
- Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli ematici del litio che può raggiungere valori tossici (diminuita escrezione renale di litio). Questo parametro pertanto richiede un attento monitoraggio durante l'inizio, l'aggiustamento e l'interruzione del trattamento con dexketoprofene.
- Metotrexato, usato a dosi elevate quali 15 mg/settimana o più: aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale, provocata dai farmaci antinfiammatori in genere.
- Idantoine e sulfonamidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere potenziati.

Associazioni che richiedono cautela:

- Diuretici, ACE-inibitori, antibiotici aminoglicosidici ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II: il dexketoprofene può ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con ridotta funzione renale (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la somministrazione concomitante di agenti che inibiscono la ciclossigenasi e gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o antibiotici aminoglicosidici può causare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che di solito è reversibile. In caso di prescrizione combinata di dexketoprofene con un diuretico, è essenziale assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato e monitorare la funzione renale all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*).
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumentata tossicità ematologica del metotrexato a causa di una diminuzione della sua clearance renale causata dai farmaci antinfiammatori in genere. Conta ematica settimanale nelle prime settimane dell'associazione. Aumentata sorveglianza, oltre che nel paziente anziano, in caso di insufficienza renale anche lieve.
- Pentossifillina: aumentato rischio di emorragia. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare con maggiore frequenza il tempo di sanguinamento.
- Zidovudina: rischio di aumentata tossicità a carico della linea eritrocitaria a causa dell'azione sui reticulociti, con insorgenza di anemia grave una settimana dopo l'inizio del trattamento con i FANS. Controllare l'emocromo completo e la conta dei reticulociti ogni una o due settimane durante il trattamento con FANS.
- Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree per spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

Combinazioni da prendere in considerazione:

- Beta-bloccanti: il trattamento con i FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo a causa dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporine e tacrolimus: i FANS possono potenziarne la nefrotossicità a causa degli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia di associazione la funzione renale va tenuta sotto controllo.
- Trombolitici: rischio accresciuto di emorragia.
- Agenti antiaggreganti ed inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Probenecid: può aumentare le concentrazioni plasmatiche del dexketoprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio a livello della secrezione del tubulo renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose del dexketoprofene.
- Glicosidi cardioattivi: i FANS possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei glicosidi.

- Mifepristone: esiste il rischio teorico che gli inibitori della prostaglandin sintetasi possano alterare l'efficacia del mifepristone. Evidenze limitate fanno ritenere che la somministrazione concomitante di FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenzi negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduca l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.
- Antibiotici chinolonici: studi sull'animale indicano che alte dosi di chinoloni in combinazione con i FANS possono aumentare il rischio dell'insorgenza di convulsioni.
- Tenofovir: l'uso concomitante con FANS può aumentare l'azotemia e la creatinina, di conseguenza va monitorata la funzione renale per tenere sotto controllo una possibile influenza sinergica sulla funzione renale.
- Deferasirox: l'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale. Quando si somministra deferasirox con queste sostanze è necessario effettuare un rigoroso monitoraggio clinico.
- Pemetrexed: l'uso concomitante con FANS può ridurre l'eliminazione del pemetrexed, pertanto occorre esercitare cautela nel somministrare dosi più alte di FANS; nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 45 e 79 ml/min), la somministrazione concomitante di pemetrexed con FANS deve essere evitata per 2 giorni prima e 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

- Dexfenia compresse è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento. (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare 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 risulta aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1.5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Tuttavia, gli studi condotti sugli animali con il dexketoprofene non hanno indicato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, il dexketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il dexketoprofene è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento

Non è noto se il dexketoprofene sia escreto nel latte materno. Dexfenia è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Come con altri FANS, l'uso di Dexfenia può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendono concepire. Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con dexketoprofene nelle donne che hanno difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini sull'infertilità.

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

Dexfenia compresse può causare effetti indesiderati come capogiri, disturbi visivi o sonnolenza. In tali casi la capacità di reagire, guidare autoveicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante, divisi per classificazione per sistemi ed organi ed elencati in ordine di frequenza, sono riportati gli eventi avversi, probabilmente correlati con dexketoprofene, verificatisi durante il corso degli studi clinici e dopo la commercializzazione di Dexfenia compresse:

	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Edema della laringe	Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia, ansia		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri, sonnolenza	Parestesia, sincope	
Patologie dell'occhio				Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		Tinnito
Patologie cardiache		Palpitazioni		Tachicardia
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipertensione	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Bradipnea	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea e/o vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia.	Gastrite, stipsi, bocca secca, flatulenza	ulcera peptica, emorragia da ulcera peptica o perforazione da ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Lesione epatocellulare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Orticaria, acne, aumento della sudorazione	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica

				(Sindrome di Lyell), angioedema, edema facciale, reazione di fotosensibilità, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena	
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale acuta, poliuria	Nefrite o sindrome nefrotica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disturbi mestruali, disturbi prostatici	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, dolore, astenia, brividi, senso di malessere	Edema periferico	
Esami diagnostici			anomalie nei test di funzionalità epatica	

Gli effetti indesiderati più comuni sono di natura gastrointestinale. Si possono manifestare ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto negli anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono state riportate nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolori addominali, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

In associazione alla terapia con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca. Come con altri FANS, possono comparire i seguenti effetti indesiderati: meningite asettica, che può verificarsi prevalentemente in pazienti con lupus eritematoso sistemico o patologie a carico del tessuto connettivo; reazioni ematologiche (porpora, anemia aplastica ed emolitica, e raramente agranulocitosi e ipoplasia midollare).

Reazioni bollose, tra cui sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto rara).

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad 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

La sintomatologia a seguito di sovradosaggio non è nota. Farmaci simili hanno prodotto disturbi gastrointestinali (vomito, anoressia, dolore addominale) e neurologici (sonnolenza, vertigini, disorientamento, mal di testa).

In caso di assunzione accidentale o eccessiva, adottare immediatamente un'adeguata terapia sintomatica in base alle condizioni cliniche del paziente. Entro un'ora occorre somministrare carbone attivato se sono stati ingeriti più di 5 mg/kg da un adulto o da un bambino.

Il dexketoprofene trometamolo può essere eliminato mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori e antireumatici, derivati dell'acido propionico, Codice ATC: M01AE17.

Il dexketoprofene trometamolo è il sale di trometamina dell'acido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionico, un farmaco analgesico, antiinfiammatorio e antipiretico, che appartiene alla classe dei FANS (M01AE).

Meccanismo d'azione

Il meccanismo di azione degli antinfiammatori non steroidei è correlato alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine per mezzo dell'inibizione della via della cicloossigenasi. Specificamente, si verifica un'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossidi ciclici, le PGG₂ e PGH₂, che producono le prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂ α e PGD₂, ed anche la prostaciclina PGI₂ e i trombossani (TxA₂ e TxB₂). Inoltre l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire su altri mediatori dell'infiammazione, come le chinine, causando un'azione indiretta addizionale oltre a quella diretta.

Effetti farmacodinamici

Il dexketoprofene ha dimostrato la sua efficacia nell'inibizione delle attività di COX-1 e COX-2 in animali da esperimento e nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici condotti su diversi modelli di dolore hanno dimostrato l'efficacia analgesica del dexketoprofene trometamolo. L'inizio dell'attività analgesica è stato ottenuto in alcuni studi 30 minuti dopo la somministrazione. L'effetto analgesico persiste per 4-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dexketoprofene trometamolo nell'uomo, la C_{max} viene raggiunta a 30 minuti (range 15-60 minuti).

Quando il farmaco viene somministrato in concomitanza al cibo, l'AUC non varia, ma la C_{max} del dexketoprofene diminuisce e la sua velocità di assorbimento è ritardata (t_{max} aumentata).

Distribuzione

L'emivita di distribuzione e di eliminazione del dexketoprofene sono rispettivamente di 0,35 e 1,65 ore. Come per altri farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche (99%), il suo volume di distribuzione ha un valore medio inferiore a 0,25 l/kg.

In studi farmacocinetici a dosi multiple, si osserva che l'AUC dopo l'ultima somministrazione non differisce da quella ottenuta dopo un'unica dose, indicando così che non si verifica accumulo del farmaco.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo somministrazione di dexketoprofene trometamolo, nelle urine si trovano solo livelli dell'enantiomero S-(+) dimostrando così che nell'uomo non si produce inversione nell'enantiomero R-(-).

Il meccanismo di eliminazione principale del dexketoprofene è la glucuronoconiugazione seguita dall'escrezione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di genotossicità e immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti sui topi e sulle scimmie hanno riportato un Livello di Effetti Avversi Non Rilevati (NOAEL) a dosi 2 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nelle scimmie, a dosaggi elevati, i principali effetti avversi osservati sono stati sangue nelle feci, diminuzione dell'aumento del peso corporeo e, alla dose massima, lesioni gastrointestinali erosive. Questi effetti sono comparsi a dosi che hanno determinato un'esposizione al farmaco 14-18 volte superiore alla massima dose raccomandata nell'uomo.

Non ci sono studi sul potenziale cancerogeno negli animali.

Come è stato riconosciuto per l'intera classe farmacologica dei FANS, il dexketoprofene trometamolo può causare cambiamenti nella sopravvivenza embrio-fetale in modelli animali, sia indirettamente, sia a causa della tossicità a livello gastrointestinale che colpisce le madri in gravidanza, che direttamente sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 6000
Glicole propilenico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a prova di bambino/adatto ai pazienti anziani (PVC/PVDC/PVC film bianco//carta/foglio di alluminio): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1 e 50 x 1 compressa rivestita con film, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenia

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

047893019 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/PAP/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047893021 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/PAP/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047893033 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/PAP/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047893045 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/PAP/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO