

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Okidol 80 mg granulato rivestito in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene: 80 mg di ketoprofene sale di lisina (corrispondente a 50 mg di ketoprofene)

Eccipienti con effetto noto:

Aspartame (E951)	0.70 mg
Glucosio	0.14 mg
Saccarosio	12.32 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato rivestito in bustina

Granulato di colore bianco avorio

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Okidol è raccomandato nel trattamento sintomatico di breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata come mal di testa, mal di denti, dolori mestruali, dolore in seguito a lievi distorsioni e strappi.

Okidol è indicato negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 16 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Indicazione	Fascia di età	Dose	Durata
Sollievo sintomatico dal dolore	Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 16 anni	1 bustina in dose singola ripetuta fino a 2 volte al giorno, al bisogno.	Deve essere utilizzata la dose minima efficace per il periodo più breve possibile necessario ad alleviare i sintomi. (vedere paragrafo 4.4).

L'intervallo tra le dosi non deve essere inferiore a 8 ore.

Non superare la dose massima giornaliera di 160 mg di ketoprofene sale di lisina (corrispondente a 100 mg di ketoprofene).

Okidol è destinato all'utilizzo per trattamenti di breve durata, 5 giorni negli adulti o 3 giorni negli adolescenti. Se è richiesto l'uso del medicinale per più di 5 giorni negli adulti o 3 giorni negli adolescenti, oppure se i sintomi peggiorano, è necessario consultare un medico (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Okidol deve essere utilizzato con cautela negli anziani. I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile (vedere sezione 4.4).

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, si raccomanda di utilizzare la dose minima efficace. Aggiustamenti individuali della dose possono essere considerati solo dopo aver determinato la buona tollerabilità del medicinale. Okidol non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale grave (vedere sezione 4.4.).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, si raccomanda di utilizzare la dose minima efficace. Okidol non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere sezione 4.4.)

Popolazione pediatrica

Okidol non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 16 anni.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Il contenuto della bustina può essere posto direttamente sulla lingua. Si dissolve con la saliva e può essere pertanto assunto senza acqua.

4.3 Controindicazioni

Il medicinale non deve essere utilizzato 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;
- pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, rinite acuta, orticaria, polipi nasali, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico a ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS). Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state osservate in questi pazienti (vedere Sezione 4.8);
- pazienti con asma bronchiale pregressa;
- grave insufficienza cardiaca;
- 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;
- leucopenia e piastrinopenia;
- morbo di Crohn o colite ulcerosa;
- gastrite;
- grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- grave insufficienza renale;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, soggetti con disordini emostatici;
- in corso di terapia diuretica intensiva;
- terzo trimestre di gravidanza;
- bambini di età inferiore ai 16 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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

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 stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto ad alti dosaggi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Deve essere usata cautela in pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere sezione 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 sezione 4.2).

Popolazione pediatrica

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

Questo medicinale non è destinato all'uso nei bambini ed adolescenti di età inferiore a 16 anni.

Pazienti con ulcera peptica attiva o pregressa

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

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 anche sezione 4.2 e 4.3).

Pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale.

Se si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Okidol il trattamento deve essere sospeso.

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Okidol 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.

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici o affetti da insufficienza renale cronica, soprattutto se anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine e determinare uno scompenso renale. (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

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, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

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

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT. In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite. Tuttavia, il tasso di incidenza dei casi di insufficienza epatica acuta per milione di trattamenti annui è risultato essere più basso per il ketoprofene rispetto ad altri FANS e paracetamolo.

I pazienti anziani sono più predisposti alla riduzione della funzionalità renale, cardiovascolare od epatica.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Come per altri FANS, i pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene sale di lisina, soltanto dopo attenta valutazione.

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Tuttavia, il rischio relativo associato a tali eventi è risultato essere più basso per il ketoprofene rispetto ad altri FANS.

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

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5).

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Okidol 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 Okidol 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 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 (Si veda sez. 4.3). Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può

insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.
Usare 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.

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

Okidol contiene glucosio (contenuto nell'aroma lime)

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Okidol contiene saccarosio (contenuto nell'aroma limone)

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.

Okidol contiene sodio (contenuto anche nell'aroma lime, nell'aroma limone e nell'aroma frescofort)

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

Okidol contiene aspartame

Questo medicinale contiene 0,70 mg di aspartame per bustina.

Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannosa in pazienti affetti da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a eliminarla correttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate

- 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, a causa di un effetto sinergico.
- Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere sezione 4.4). Aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere sezione 4.4). Se la cosomministrazione non può essere evitata, il paziente deve essere strettamente monitorato.
- Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio (diminuita escrezione renale del litio), che possono raggiungere valori tossici. Questo parametro perciò richiede di essere monitorato e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con ketoprofene e con altri FANS.
- Metotrexato, usato a dosi superiori di 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente correlato allo spiazzamento delle proteine leganti il metotrexato e alla diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Lasciare passare almeno 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.
- Idantoine e sulfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione

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

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

- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.
- Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare rossa per azione sui reticolociti, con anemia severa che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
- Diuretici: i pazienti che stanno assumendo diuretici e tra questi, quelli particolarmente disidratati sono maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale secondaria alla riduzione del flusso ematico renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della terapia concomitante ed è necessario monitorare strettamente la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento (vedere Sezione 4.4). I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici.
- ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati e pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e agenti in grado di inibire la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento di tale funzionalità renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere sezione 4.4).
- Metotrexato, usato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Eseguire il monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale, così come negli anziani.
- Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
- 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 da considerare

- Farmaci antiipertensivi (Beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici): i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici.
- Mifepristone: i FANS possono ridurre notevolmente l'effetto di mifepristone
- 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: aumento del rischio di sanguinamento.
- Agenti anti-aggreganti (ticlopidina e clopidogrel) e Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere sezione 4.4).
- Probenecid: la cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene e di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate;
- Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

- Difenilidantoina e sulfamidici: poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici se somministrati contemporaneamente.
- Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost
- Evitare l'assunzione di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/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.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Okidol potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, in seguito al trattamento nel secondo trimestre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso, la maggior parte dei quali si sono risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato 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. In seguito all'esposizione a Okidol per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi deve essere considerato il monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Okidol deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligoidramnios (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, il ketoprofene 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.

L'uso di Okidol, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e cicloossigenasi, non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione dei FANS, così come di Okidol, 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

I pazienti devono essere informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri o convulsioni ed avvertiti di non guidare e usare macchinari in presenza di tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Okidol può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Classificazione delle frequenze attese:

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 ($< 1/10.000$), 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/frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						meningite asettica, linfangite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				anemia emorragica		trombocitopenia agranulocitosi, insufficienza midollare, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica, leucocitosi, porpora trombocitopenica
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>						reazione anafilattica (compreso shock), ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						iperpotassiemia, iponatremia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<i>Disturbi psichiatrici</i>						depressione, allucinazione, confusione, alterazioni dell'umore,

Classificazione per sistemi e organi/frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
						eccitabilità, insonnia
Patologie del sistema nervoso			cefalea, capogiro, vertigine, sonnolenza	parestesie	discinesia, sincope	convulsioni, disgeusia, tremore, ipercinesia
Patologie dell'occhio				visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)		edema periorbitale
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		
Patologie cardiache						insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni e tachicardia
Patologie vascolari					ipotensione	ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma	edema della laringe	broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite, dispnea, laringospasmo, insufficienza respiratoria acuta (è stato riportato un caso, ad esito fatale, in un paziente asmatico e sensibile all'acido acetilsalicilico).

Classificazione per sistemi e organi/frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>		dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito	fastidio addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite	ulcera peptica, colite, stomatite		gastralgia, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani – vedere paragrafo 4.4), ulcera gastrica, ulcera duodenale, pirosi gastrica, edema della bocca, pancreatite, melena, ematemesi, ipercloridria, dolore gastrico, gastrite erosiva, edema della lingua
<i>Patologie epatobiliari</i>				epatite, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata, ittero		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			eruzione cutanea, prurito			reazione di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, dermatite bollosa tra cui sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e necrolisi epidermica tossica, eritema eruzione cutanea, eruzione maculopapulosa, porpora, pustolosi esantematica acuta

Classificazione per sistemi e organi/frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
						generalizzata, dermatite
<i>Patologie renali e urinarie</i>					ematuria	insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite o sindrome nefritica, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, ritenzione idrica/sodica con possibile edema, necrosi tubulare acuta, necrosi papillare renale, oliguria, prova di funzionalità renale anormale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			edema, affaticamento, edema periferico, brividi		astenia, edema della faccia	
<i>Esami diagnostici</i>				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 sezione 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 benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico, dolore addominale, cefalea, capogirio, diarrea.

In caso di grave sovradosaggio, si possono verificare anche ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale. I pazienti devono essere immediatamente trasferiti 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 necessario.

In casi di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per rimuovere il farmaco dal corpo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori e antireumatici. Derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE03.

Meccanismo d'azione

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). A tal proposito, il ketoprofene è risultato essere più efficace dell'ibuprofene nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e della sintesi del trombossano.

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 più marcato effetto analgesico, un più elevato rapporto tra effetto antinfiammatorio e analgesico rispetto agli altri FANS, correlato con il suo effetto centrale.

Ketoprofene sale di lisina esercita un'azione antipiretica senza interferire con i normali processi di termoregolazione.

Gli effetti sul dolore tonico e fasico possono essere mediati da un'interazione laterale tra i sistemi delle fibre C e delle fibre Aδ a livello spinale o periferico.

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

Effetti farmacodinamici

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

Ketoprofene sale di lisina è più solubile del ketoprofene acido. La lisina ha dimostrato avere un effetto protettivo sulla mucosa gastrica, migliorando la tollerabilità gastrointestinale rispetto a ketoprofene, ibuprofene e ibuprofene sale di arginina.

Il ketoprofene sale di lisina raggiunge la concentrazione plasmatica C₅₀ di 0,3 mcg/ml in circa tre minuti, mostrando il suo effetto analgesico. Pertanto, il ketoprofene assunto per via orale comporta un'insorgenza significativamente più rapida di sollievo dal dolore dopo la prima dose nei pazienti con lesioni traumatiche (entro 1,1 ore) rispetto all'ibuprofene e risulta essere più efficace con una durata più lunga (8 ore) dell'effetto analgesico rispetto al paracetamolo nel ridurre il dolore post-operatorio.

L'efficacia clinica del ketoprofene orale nell'alleviare il dolore traumatico o osteoarticolare e nel migliorare lo stato funzionale è risultata significativamente superiore rispetto all'ibuprofene e al diclofenac.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il Ketoprofene sale di lisina ha una maggiore solubilità rispetto all'acido del ketoprofene.

Assorbimento

La forma per uso orale consente l'assunzione del principio attivo già in soluzione acquosa e determina quindi un rapido aumento dei livelli plasmatici e un precoce raggiungimento del valore di picco. Ciò si estrinseca, dal

punto di vista clinico, con un esordio più rapido e una maggiore intensità dell'effetto analgesico e antinfiammatorio.

Distribuzione

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

Il ketoprofene si lega alle proteine plasmatiche fino al 95-99%. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica.

Biotrasformazione

Il ketoprofene è ampiamente metabolizzato: circa il 60-80% del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine.

Eliminazione

L'eliminazione è rapida e avviene essenzialmente attraverso il sistema renale: Il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore.

Popolazione pediatrica

Il profilo cinetico nei bambini non differisce da quello degli adulti.

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.

Per quanto riguarda la tossicità embrio-fetale e la teratogenicità dei FANS negli animali, si rimanda alla sezione 4.6

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone (E1201)
Silice colloidale anidra (E551)
Idrossipropilmetilcellulosa
Copolimero di metacrilato di butile basico
Sodio lauril solfato
Acido stearico (E570)
Magnesio stearato (E572)
Aspartame (E951)
Mannitolo (E421)
Xilitolo (E967)
Talco (E553B)

Aromi

Aroma lime (contiene maltodestrine, amido modificato E1450, glucosio, idrossianisolo butilato E320, olio di bergamotto, sodio)

Aroma limone (contiene saccarosio, maltodestrine, amido modificato E1450, sodio)

Aroma frescofort (contiene gomma arabica, sodio)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

12 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine opache in PE/aluminium/PET.

Confezioni: 10 bustine

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 050243017 - "80 MG GRANULATO RIVESTITO IN BUSTINA" 10 BUSTINE IN PE/AL/PET DA 80 MG

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO