

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STEOFEN 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ketoprofene

Eccipiente con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

STEOFEN è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

Capsule rigide a rilascio prolungato: la dose è di 200 mg al giorno. Le capsule rigide a rilascio prolungato di STEOFEN vanno assunte per via orale dopo un pasto.

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi e dosi più alte non sono raccomandate (vedere anche il paragrafo 4.4).

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).

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

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale ed anziani

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

4.3 Controindicazioni

STEOFEN è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene,

all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8).

Ketoprofene è controindicato anche nei seguenti casi:

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

STEOFEN capsule a rilascio prolungato contiene **saccarosio**: i pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucraasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Avvertenze

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

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione:

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose 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 basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e paragrafo 4.5).

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

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono in concomitanza farmaci 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 paragrafo sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono STEOFEN il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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

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

Anziani:

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

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 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.

STEOFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

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

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:

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

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

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

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

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

Infezioni

Come per altri antinfiammatori non steroidei, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici ed antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione dell'infezione come ad esempio febbre.

Patologie respiratorie:

Pazienti con asma associata a riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali presentano un rischio più elevato di allergie all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi d'asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi:

Se si verificano disturbi della vista come visione offuscata il trattamento deve essere interrotto.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

STEOFEN 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 STEOFEN 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2) e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e agenti antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin.

Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere seguiti attentamente.

Litio: Rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio che a volte possono raggiungere livelli tossici per via di una ridotta escrezione renale di litio. dove necessario, i livelli plasmatici di litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato in dosi superiori a 15 mg/settimana:

aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexate, particolarmente se somministrato ad alte dosi (>15 mg/settimana), probabilmente dovuto allo spostamento del metotrexate dal legame proteico e a ridotta clearance renale.

Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexate. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexate, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti 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 di iperpotassiemia è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: pazienti che stanno assumendo dei diuretici, e tra questi, pazienti particolarmente disidratati, presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente alla diminuzione del flusso sanguigno renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono STEOFEN in concomitanza con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale, o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. E' necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxilfumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

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

Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antiipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibrid, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Mifepristone: L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Ciclosporina e Tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.

Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

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 era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita 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'utilizzo di STEOFEN 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 la sospensione del trattamento.

Pertanto, durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, Steofen non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se STEOFEN è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a STEOFEN per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con STEOFEN 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, al termine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Di conseguenza, Steofen 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 umano. Il Ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso dei FANS può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e, in caso di presenza di tali sintomi, devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, STEOFEN può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti:

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito

Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Raro: stomatite, ulcera peptica, colite

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rush, prurito

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

Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche:

Raro: attacchi d'asma,

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

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

Raro: parestesia

Non nota: meningite asettica, convulsioni, disgeusia.

Patologia dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedi paragrafo 4.4).

Patologia dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie epatobiliari:

Raro: epatiti, aumento dei livelli delle transaminasi, aumento della bilirubina sierica dovuto a malattie epatiche, ittero.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia dovuta a sanguinamento, leucopenia

Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, aplasia midollare, anemia emolitica,

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock).

Disturbi psichiatrici:

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

Patologie cardiache:

Non nota: insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, palpitazioni e tachicardia

Patologie vascolari:

Non nota: ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: edema, affaticamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iponatremia, iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Esami diagnostici:

Raro: aumento ponderale

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <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 di natura benigna e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene. In caso di sospetto di un grave sovradosaggio, si raccomanda la lavanda gastrica e l'istituzione di terapie di supporto e sintomatiche per compensare la disidratazione, per monitorare la funzione renale e per correggere l'acidosi, qualora presente.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo. Poiché STEOFEN capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione a dimissione regolata è plausibile ritenere che il ketoprofene continui ad essere assorbito per 16 ore a partire dal momento dell'assunzione.

Se il paziente è portato all'osservazione del medico entro breve tempo dall'ingestione di dosi eccessive, va praticato un lavaggio gastrico allo scopo di recuperare i granuli ancora presenti nello stomaco, che sono riconoscibili nel contenuto gastrico. Il trattamento è comunque sintomatico e di sostegno.

Dovrebbe altresì essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivato in un tentativo di ridurre l'assorbimento del ketoprofene a cessione lenta.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei, codice ATC: M01AE03.

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

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

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioidi in cui sono coinvolte strutture sovraspinali

quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo l'assorbimento di ketoprofene è molto elevato.

Dopo somministrazione orale singola di una capsula di STEOFEN da 200 mg l'AUC calcolata da 0 a 36 ore è di 35 µg/ml*h e la concentrazione ematica massima, che viene raggiunta dopo circa 7 ore, è pari a 3,1 µg/ml con un $t^{1/2}$ di circa 5 ore. Tali parametri non subiscono modificazioni significative in caso di somministrazione delle capsule dopo i pasti.

La somministrazione di una capsula di STEOFEN 200 mg al giorno determina, allo stato stazionario, concentrazioni ematiche comprese tra 0,75 e 3,1 µg/ml; l'AUC calcolata nell'arco delle 24 ore è di circa 36 µg/ml*h.

Particolarmente interessante appare la farmacocinetica del Ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede infatti raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

L'eliminazione di ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di ketoprofene.

La DL_{50} , per via orale nel ratto, è di 165 mg/Kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/Kg. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

STEOFEN capsule rigide da 200 mg

Microgranuli di saccarosio e amido, povidone K30, ammonio metacrilato copolimero (Eudragit RS 100), talco.

Costituenti della capsula

Gelatina, titanio diossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

STEOFEN 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato: blister accoppiato PVC/PVDC/alluminio; astuccio da 30 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LANOVA FARMACEUTICI S.R.L. – Via Conca D'Oro, 212 – 00141 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato, astuccio da 30 capsule - AIC n.: 034513022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco