

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALKET 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula da 200 mg contiene: 200 mg di ketoprofene.

Eccipiente con effetti noti: microgranuli di 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

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, linfagiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 capsula da 200 mg al giorno. La posologia deve essere adattata in base alla severità della sintomatologia.

Modo di somministrazione

Si consiglia di assumere la capsula con un po' d'acqua durante il pasto.

Ketoprofene: 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, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere anche paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

ALKET è controindicato nei pazienti che hanno una storia di reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi d'asma, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, all'Acido Acetil Salicilico (ASA) o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali, sono state segnalate in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

ALKET è inoltre controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, durante l'allattamento ed in età pediatrica (vedere paragrafo 4.6).

ALKET è controindicato nei seguenti casi:

- Grave insufficienza cardiaca
- Ulcera peptica /emorragia in fase attiva o storia di ulcera peptica ricorrente/emorragia (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento)
- Storia di emorragia o perforazione gastrointestinale, relativa a precedente terapia con FANS
- Diatesi emorragica
- Grave Insufficienza epatica
- Grave insufficienza renale.

ALKET è inoltre controindicato in corso di leucopenia e piastrinopenia, di trattamento con an-ticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione, nella cirrosi epatica o epatiti gravi.

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.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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 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 la sezione riportata di seguito e il paragrafo 4.5).

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

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).

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

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi 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. Alket deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ketoprofene.

Precauzioni

Il prodotto, come tutti gli antiinfiammatori non steroidei, interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche.

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) perché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8)

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorato nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici, in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se il paziente è anziano. In questi pazienti, la somministrazione di ALKET può provocare una riduzione del flusso sanguigno renale causata da inibizione delle prostaglandine e può condurre ad uno scompenso renale.

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed e-dema.

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.

Come con altri FANS, in presenza di infezione, bisogna tenere in considerazione che le proprietà anti-infiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi della progressione dell'infezione come la febbre.

Nei pazienti con alterazioni dei test di funzionalità epatica o con una storia di malattia epatica, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, in particolare durante la terapia a lungo termine.

Rari casi di ittero ed epatite sono stati descritti con ALKET.

L'uso di FANS può ridurre la fertilità femminile e non è consigliato in donne che intendono iniziare una gravidanza. Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità, la somministrazione di ALKET deve essere sospesa.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasali hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi di asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'aspirina e/o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ALKET, come con tutti i FANS, 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).

Se si verificano disturbi visivi, come una visione offuscata, il trattamento deve essere interrotto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.

Associazioni non raccomandate

Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi.

Aumentato rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinale

Anticoagulanti (eparina e warfarin)

Aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)

Se la somministrazione concomitante è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Inibitori dell'aggregazione piastrinica (es. ticlopidina, clopidogrel)

Aumentato rischio di sanguinamento, aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

ALKET

Litio

Rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici a causa della ridotta escrezione renale del litio. Dove necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e i livelli di dosaggio del litio regolati durante e dopo la terapia con i FANS.

Metotressato a dosi superiori di 15 mg/settimana

Aumentato rischio di tossicità ematica del metotressato, in particolare se somministrato ad alte dosi (> 15 mg / settimana), probabilmente correlato allo spostamento del metotressato dalle proteine leganti e alla diminuzione della sua clearance renale.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Diuretici

Pazienti in terapia con diuretici, e tra questi, pazienti particolarmente disidratati, presentano un rischio più alto di sviluppare insufficienza renale secondaria fino ad una riduzione del flusso ematico renale causata da inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima di iniziare la terapia concomitante e la funzionalità renale deve essere monitorata dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

Nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di un ACE inibitore o di antagonisti dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta.

Metotressato a dosi inferiori a 15 mg/settimana

Durante le prime settimane di trattamento combinato, la conta ematica completa deve essere monitorata settimanalmente. Se vi è un'alterazione della funzionalità renale o se il paziente è anziano, il monitoraggio deve essere fatto più spesso.

Corticosteroidi

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Pentossifillina

Aumentato rischio di sanguinamento. E' richiesto un più frequente monitoraggio clinico e un monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Associazioni da prendere in considerazione

Agenti antiipertensivi (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici).

Rischio di riduzione dell'effetto antiipertensivo (inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie da parte dei FANS).

Trombolitici

Aumentato rischio di sanguinamento.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Aumentato rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione del ketoprofene, anche se sperimentalmente non ha fatto osservare tossicità embriofetale per posologie rapportabili a quelle previste per l'uso clinico, non è consigliabile in gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia. L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre, se somministrato in tale periodo, può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' 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.

Nel corso del primo e secondo trimestre di gravidanza, ALKET non deve essere somministrato se non è strettamente necessario. Se ketoprofene viene utilizzato da una donna che intende concepire, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto basso e la durata del trattamento il più breve possibile.

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

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

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, ALKET è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. ALKET non è raccomandato nelle donne durante l'allattamento.

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

I pazienti devono essere avvertiti circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri o convulsioni e avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari qualora tali sintomi si verificano.

4.8. Effetti indesiderati

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 riportate con il ketoprofene negli adulti:

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Raro: anemia emorragica
- Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia, insufficienza midollare.

Disturbi del sistema immunitario

- Non nota: reazioni anafilattiche (incluso lo shock)

Disturbi psichiatrici

- Non nota: alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nervoso

- Non comune: mal di testa, vertigini, sonnolenza
- Raro: parestesia
- Non nota: convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

- Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- Raro: tinnito

Patologie cardiache

- Non nota: insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

- Non nota: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Raro: asma
- Non nota: broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità all' ASA e altri FANS), rinite

Patologie gastrointestinali

- Comune: dispepsia, nausea, dolore, vomito
- Non comune: costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite
- Raro stomatite, ulcera peptica
- Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn, emorragia e perforazioni gastrointestinali

Patologie epatobiliari

- Raro: epatite, aumento delle transaminasi, aumento dei livelli sierici di bilirubina dovuto a disturbi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: eruzione cutanea, prurito
- Non nota: reazioni di fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema, eruzioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Patologie renali e urinarie

- Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, test di funzionalità renale anomali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Non comune: edema, affaticamento

Esami diagnostici

- Raro: aumento di peso

Dopo somministrazione di ALKET sono stati riportati inoltre: gastralgia, ulcera gastroduodenale, disuria transitoria, esantema cutaneo, melena, ematemesi e stomatiti ulcerative

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 (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio sono stati riportati con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per il sovradosaggio dal ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massiccio, è consigliata una lavanda gastrica e si rende necessario un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, monitorare l'escrezione urinaria, correggere l'acidosi, se presente.

In caso di insufficienza renale, può essere utile l'emodialisi per rimuovere il medicinale circolante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiinfiammatorio/Antireumatico non steroideo, codice ATC: M01AE03

Meccanismo d'azione

L'attività antiinfiammatoria ed analgesica del ketoprofene è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale, inibizione della sintesi delle prostaglandine, attività antibradichinina, attività antiaggregante piastrinica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo l'assorbimento di ketoprofene è molto elevato e la sua eliminazione avviene prevalentemente attraverso le urine. La particolare formulazione di Alket assicura livelli ematici co-stanti e terapeuticamente attivi di ketoprofene nelle 24 ore.

Gli studi farmacocinetici hanno permesso di evidenziare il picco ematico dopo circa 7 ore dalla somministrazione ed un t_{1/2} di circa 5 ore. La somministrazione ripetuta di Alket non determina accumulo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il ketoprofene evidenzia un basso indice di tossicità ed un elevato indice terapeutico. La DL₅₀ per via orale nel ratto, è di 165 mg/kg, mentre nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg. La somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei può determinare, nelle ratte gravide, restrizione del dotto arterioso fetale.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre sezioni di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Microgranuli di saccarosio e amido, povidone K30, poli(metil)metacrilati (Eudragit RS), talco. Costituenti della capsula: gelatina, titanio biossido (E171).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ALKET 200 mg blister alluminio/PVC-PVDC: confezione da 28 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FENIX PHARMA - SOCIETÀ COOPERATIVA

Via Ercolano Salvi, 18 - 00143 Roma - Italia

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

AIC n. 032836049 "200 mg capsule a rilascio prolungato" 28 capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 luglio 1999

Data del rinnovo più recente: dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2015