



Artrosilene

Riportiamo di seguito il foglietto illustrativo fornito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Ultimo aggiornamento: 12/02/2020

Visita la nostra sezione dedicata ai medicinali che potrebbero essere utili in viaggio su:

FARMACIA DEL VIAGGIATORE

Per saperne di più sulle malattie a cui prestare attenzione in viaggio per il mondo:

SCHEDE MALATTIE E VACCINAZIONI

Tutti i marchi appartengono ai legittimi proprietari; marchi di terzi, loghi, nomi di prodotti, nomi commerciali, nomi corporativi e di società citati sono marchi di proprietà dei rispettivi titolari o marchi registrati d'altre società e sono stati utilizzati a puro scopo esplicativo, senza alcun fine di violazione dei diritti di Copyright vigenti.

L'indicazione dei predetti marchi e loghi è funzionale ad una mera finalità descrittiva dei servizi erogati da Ambimed Group così come disciplinato dal D.Lgs n.30 del 10 Febbraio 2005.

Nel caso Ambimed Group avesse inavvertitamente violato la normativa vigente vogliate contattarci all'indirizzo email info@ambimed-group.com al fine di provvedere alla pronta rimozione.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTROSILENE 160 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni supposta contiene:

principio attivo : ketoprofene sale di lisina mg 160

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore, tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorosa, reumatismo extra articolare, flogosi post-traumatiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

1 supposta 2 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

La dose massima giornaliera è 200 mg di ketoprofene, corrispondente a 320 mg di ketoprofene sale di lisina. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg di ketoprofene, e dosi più alte non sono raccomandate (vedi anche sezione 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 sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

L'uso del ketoprofene è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Esiste la possibilità di ipersensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato ai pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei abbiano provocato sintomi di asma, broncospasmo, rinite, orticaria. Le supposte non devono essere somministrate a pazienti con disturbi emorroidari o che siano stati recentemente affetti da proctite.

Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica.

Gastrite, leucopenia e piastrinopenia, gravi disturbi dell'emocoagulazione e severa insufficienza cardiaca.

Il prodotto non deve essere usato nel caso il paziente soffra di insufficienza renale e/o epatica grave.

Terzo trimestre di gravidanza.

La somministrazione di ketoprofene è controindicata durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze e precauzioni per l'uso

L'uso concomitante di ARTROSILENE 160 mg supposte con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

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).

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

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 state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

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 (vedi anche sezione 4.2 e 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 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 (vedi sotto e sezione 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 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 (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ARTROSILENE 160 mg supposte il trattamento deve essere sospeso.

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 (vedi sezione 4.8 – effetti indesiderati).

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di Ketoprofene può contribuire a scatenare crisi asmatiche o broncospasmi, soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (si veda Sezione 4.3).

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 soggetti in terapia diuretica 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.

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 (vedi 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.

ARTROSILENE 160 mg supposte deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Come gli altri FANS, in caso di malattia infettiva, le proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione, come la febbre.

Nei pazienti con anomalie nei test di funzionalità epatica o con anamnesi di malattia epatica, i livelli della transaminasi devono essere controllati periodicamente, soprattutto in caso di trattamento a lungo termine.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti rari casi di ittero ed epatite.

In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

L'uso di ARTROSILENE 160 mg supposte, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ARTROSILENE 160 mg supposte dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 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 sale di lisina.

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. 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).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni con altri farmaci non raccomandate

Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2) e salicilati ad alte dosi:

Aumento del rischio di sanguinamento e ulcera gastrointestinale.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina, clopidogrel):

I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin;

i FANS possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedi sezione 4.4).
Se la cosomministrazione è inevitabile, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio.

Litio:

Rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, a volte fino ai livelli di tossicità per via della riduzione dell'escrezione renale di litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con FANS.

Metotrexato in dosi superiori a 15 mg/settimana:

Aumento del rischio di tossicità ematologica al metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente legato allo spiazzamento del metotrexato dal suo legame alle proteine e diminuzione della clearance renale.

Associazioni con altri farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

Farmaci antipertensivi (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici):

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) 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, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Artrosilene 160 mg supposte 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.

Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana:

Nel corso delle prime settimane di trattamento combinato, è necessario valutare settimanalmente l'esame emocromocitometrico completo. In caso di qualsiasi alterazione della funzionalità renale o se il paziente è anziano, il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.

Probenecid:

La cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene.

Farmaci trombolitici:

Aumento del rischio di sanguinamento.

Ciclosporina, tacrolimus:

Rischio di effetti additivi nefrotossici, soprattutto nei soggetti anziani.

Corticosteroidi:

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedi sezione 4.4).

Pentossifillina:

Aumento del rischio di sanguinamento. Controlli clinici più frequenti e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Difenilidantoina e Sulfamidici:

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto 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.

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

La somministrazione di ketoprofene è controindicata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari

Non sono noti effetti sul grado di attenzione.

Sulla base del profilo farmacodinamico e degli effetti collaterali riportati (possibilità di insorgenza di vertigini), i pazienti che manifestassero capogiri o sonnolenza, vertigini, convulsioni dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'utilizzare macchinari che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di ARTROSILENE 160 mg supposte sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con 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 (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

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

Patologie gastrointestinali

dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite, stomatite, ulcera peptica, esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia e perforazione gastrointestinale.

Patologie del sistema emolinfopoietico

anemia emorragica, agranulocitosi, trombocitopenia, insufficienza midollare.

Patologie vascolari

ipertensione, vasodilatazione.

Disturbi del sistema immunitario

reazioni anafilattiche (compreso shock)

Disturbi psichiatrici

alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nervoso

cefalea, vertigini, sonnolenza, parestesia, discinesia, convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

visione offuscata (si veda Sezione 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

tinnito

Patologie cardiache

insufficienza cardiaca

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

asma

broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite

Patologie epatobiliari

epatite, aumento delle transaminasi, livelli di bilirubina sierica elevati dovuti a disturbi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

rash, prurito, esantema, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, reazioni da fotosensibilità, alopecia, orticaria, angioedema,

Patologie renali e urinarie:

insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, anomalie nei test di funzionalità renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

edema,astenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

aumento di peso corporeo

Come per altri antiinfiammatori non steroidei si possono riscontrare disturbi, di solito transitori, a carico del tratto gastroenterico, quali gastralgia. Solo eccezionalmente sono state segnalate discinesia transitoria, astenia, cefalea, sensazione di vertigine ed esantema cutaneo.

4.9 Sovradosaggio

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

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio da ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massiccio, si raccomanda la lavanda gastrica e si consiglia un trattamento sintomatico di supporto per compensare la disidratazione, tenere sotto controllo l'escrezione urinaria e, se presente, correggere l'acidosi.

In caso di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per eliminare il farmaco dall'organismo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Ketoprofene sale di lisina è un farmaco dotato di attività antiflogistica, analgesica ed antipiretica.

Ketoprofene sale di lisina, al pari di ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dell'acido arachidonico, alla stabilizzazione della membrana lisosomiale con inibizione della liberazione enzimatica, all'attività antibradichinina e all'attività antiaggregante piastrinica, fattori questi che giocano un ruolo importante nella patogenesi dei fenomeni infiammatori.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico sia in correlazione all'azione antiinfiammatoria esplicita sui processi flogistici, sia per effetto centrale.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ketoprofene sale di lisina è rapidamente assorbito in 45-60 minuti per via rettale. Il livello sierico massimo viene raggiunto dopo 1-2 ore. La somministrazione ripetuta non modifica la cinetica del farmaco, né produce accumulo. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine. Ketoprofene è legato per il 95% alle proteine sieriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche eseguite sul principio attivo hanno dimostrato la bassa tossicità di ketoprofene sale di lisina. La DL₅₀, a seconda delle vie di somministrazione, è in media di 300

mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico. Il prodotto non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota un'azione cancerogena. Per quanto riguarda la tossicità embriofetale e la teratogenesi dei FANS nell'animale si rimanda alla sezione 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceridi semisintetici

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valve in alluminio politenato, racchiuse in astuccio da 10 supposte

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Milano, Via San Martino 12

Concessionario per la vendita: Dompé spa – Via Campo di Pile – L'Aquila

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13.6.1979

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 1.6.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

principio attivo: Ketoprofene sale di lisina 320 mg

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

Trattamento sintomatico di stati infiammatori associati a dolore tra i quali: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi dolorose, reumatismo extra articolare, flogosi post-traumatiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una sola capsula al giorno da assumere per via orale durante o dopo i pasti.

La dose massima giornaliera è 200 mg di ketoprofene, corrispondente a 320 mg di ketoprofene sale di lisina. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg di ketoprofene, e dosi più alte non sono raccomandate (vedi anche sezione 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 sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

L'uso del ketoprofene è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Esiste la possibilità dell'ipersensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Pertanto il ketoprofene sale di lisina non deve essere somministrato ai pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei abbiano provocato sintomi di asma, broncospasmo, rinite, orticaria.

Reazioni anafilattiche gravi, raramente mortali, sono state osservate in questi pazienti (si veda Sezione 4.8)

Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica.

Gastrite, leucopenia e piastrinopenia, gravi disturbi dell'emocoagulazione, e severa insufficienza cardiaca.

Il prodotto non deve essere usato nel caso il paziente soffra di insufficienza renale e/o epatica grave.

Terzo trimestre di gravidanza.

La somministrazione di ketoprofene è controindicata durante l'allattamento

4.4 Avvertenze e precauzioni per l'uso

L'uso concomitante di ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

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).

Anziani: I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2)

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 state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

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 (vedi anche sezione 4.2 e 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 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 (vedi sotto e sezione 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 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 (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato il trattamento deve essere sospeso.

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 (vedi sezione 4.8 – effetti indesiderati).

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo farmaco può contribuire a scatenare crisi asmatiche o broncospasmi, soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS (si veda Sezione 4.3).

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 soggetti in terapia diuretica 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.

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 (vedi 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.

ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Come gli altri FANS, in caso di malattia infettiva, le proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione, come la febbre.

Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere sezione 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti rari casi di ittero ed epatite.
In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

Non è noto che il farmaco dia origine a fenomeni di assuefazione o di dipendenza.
In relazione al dosaggio di ketoprofene impiegato, l'uso di ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato è riservato esclusivamente ai pazienti adulti.

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità e non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento.

Relativamente all'uso in gravidanza e allattamento e nelle donne in attesa di concepimento vedi sezione 4.6.

La somministrazione di ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 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 sale di lisina.

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. 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).

4.5 Interazione con altri farmaci o altre forme di interazione

Associazioni con altri farmaci non raccomandate

Altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2) e salicilati ad alte dosi: Aumento del rischio di sanguinamento e ulcera gastrointestinale.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina, clopidogrel): I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin; i FANS possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedi sezione 4.4).

Se la cosomministrazione è inevitabile, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio.

Litio:

Rischio di aumento dei livelli plasmatici di litio, a volte fino ai livelli di tossicità per via della riduzione dell'escrezione renale di litio. Se necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere adattato nel corso e in seguito al trattamento con FANS.

Metotrexato in dosi superiori a 15 mg/settimana:

Aumento del rischio di tossicità ematologica al metotrexato, soprattutto se somministrato a dosi elevate (>15 mg/settimana), probabilmente legato allo spiazzamento del metotrexato dal suo legame alle proteine e diminuzione della clearance renale.

Associazioni con altri farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

Farmaci antipertensivi (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici):

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi.

Rischio di riduzione della potenza antipertensiva (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici).

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) 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, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Artrosilene 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato 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.

Metotrexato in dosi inferiori a 15 mg/settimana:

Nel corso delle prime settimane di trattamento combinato, è necessario valutare settimanalmente l'esame emocromocitometrico completo. In caso di qualsiasi alterazione della funzionalità renale o se il paziente è anziano, il monitoraggio deve avere una frequenza maggiore.

Probenecid:

La cosomministrazione di probenecid può ridurre marcatamente la clearance plasmatica del ketoprofene.

Farmaci trombolitici:

Aumento del rischio di sanguinamento.

Ciclosporina, tacrolimus:

Rischio di effetti additivi nefrotossici, soprattutto nei soggetti anziani.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedi sezione 4.4).

Pentossifillina:

Aumento del rischio di sanguinamento. Controlli clinici più frequenti e monitoraggio del tempo di

sanguinamento.

Agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Difenilidantoina e Sulfamidici:

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

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

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

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

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene 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 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

Conseguentemente, il ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico e degli effetti collaterali riportati (possibilità di insorgenza di vertigini) i pazienti che manifestassero capogiri o sonnolenza, vertigini, convulsioni dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'utilizzare macchinari che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato Gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di ARTROSILENE 320 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4- speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con 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 (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Sezione 4.4).

Classificazione della frequenza degli eventi :

Molto comuni (1/10); comuni (da 1/100 a <1/10); non comuni (da 1/1.000 a <1/100); rari (da 1/10.000 a <1/1.000); molto rari (<1/10.000), non noti (non possono essere stimati in base ai dati disponibili).

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

Patologie gastrointestinali

- comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
- non comuni: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite
- rari: stomatite, ulcera peptica
- non noti: esacerbazione di colite e malattia di Crohn, emorragia e perforazione gastrointestinale

Patologie del sistema emolinfopoietico

- rari: anemia emorragica
- non noti: agranulocitosi, trombocitopenia, insufficienza midollare

Disturbi del sistema immunitario

- non noti: reazioni anafilattiche (compreso shock)

Disturbi psichiatrici

- non noti: alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nervoso

- non comuni: cefalea, vertigini, sonnolenza
- rari: parestesia, discinesia
- non noti: convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio

- rari: visione offuscata (si veda Sezione 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- rari: tinnito

Patologie cardiache

- non noti: insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

– non noti: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

– rari: asma

– non noti: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite

Patologie epatobiliari

– rari: epatite, aumento delle transaminasi, livelli di bilirubina sierica elevati dovuti a disturbi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

– non comuni: rash, prurito

– rari: esantema

– molto rari: eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

– non noti: reazioni da fotosensibilità, alopecia, angioedema,

Patologie renali e urinarie:

– non noti: insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefritica, anomalie nei test di funzionalità renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

– non comuni: edema

– rari: astenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

– rari: aumento di peso corporeo

Come per altri antiinfiammatori non steroidei, si possono riscontrare disturbi, di solito transitori, a carico del tratto gastroenterico, quali gastralgia. Solo eccezionalmente sono state segnalate discinesia transitoria, astenia, esantema cutaneo.

Qualora intervengano disturbi intestinali, il prodotto può essere somministrato durante i pasti o insieme al latte.

4.9 Sovradosaggio

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

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio da ketoprofene. In caso di sospetto sovradosaggio massiccio, si raccomanda la lavanda gastrica e si consiglia un trattamento sintomatico di supporto per compensare la disidratazione, tenere sotto controllo l'escrezione urinaria e, se presente, correggere l'acidosi.

In caso di insufficienza renale, l'emodialisi può essere utile per eliminare il farmaco dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità e migliore tollerabilità, soprattutto a livello gastrico, rispetto al ketoprofene acido. Svolge spiccata azione analgesica, antiinfiammatoria ed antipiretica. Le manifestazioni flogistiche dolorose vengono annullate o attenuate favorendo la

mobilità articolare. La preparazione capsule controlla la cessione del principio attivo, dall'ambiente neutro e quindi permette una duplice attività terapeutica: la prima immediata, la seconda di protrarre l'assorbimento del farmaco in un tempo più lungo, in modo da avere livelli ematici efficaci nell'uomo per circa 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito con massime concentrazioni ematiche a 60-90 minuti per via orale. Il tempo di dimezzamento è di 1-2 ore. Il ketoprofene passa nel liquido sinoviale e persiste a tassi superiori alle concentrazioni ematiche dopo la 4a ora dalla somministrazione orale. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine. Per ciò che riguarda il prodotto in forma capsule, le prove di farmacocinetica nell'uomo hanno evidenziato quanto segue:

- concentrazione massima nel plasma più bassa;
- spostamento del tempo di picco da 1-1,5 ore a 1,5-3 ore dalla somministrazione;
- aumento del tempo di permanenza a livelli ematici farmacologicamente attivi (da circa 5-6 ore a circa 18-20 ore).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico, avendo una DL_{50} che, a seconda delle vie di somministrazione, è di circa 300 mg/kg nel ratto pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio ed analgesico. Il prodotto non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena. Per quanto riguarda la tossicità embriofetale e la teratogenesi dei FANS nell'animale si rimanda alla sezione 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dietilftalato, carbossipolimetilene, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, polimeri degli esteri dell'acido acrilico e metacrilico, talco.

Composizione capsula contenitrice:

Corpo: Titanio diossido (E171), gelatina - Testa: giallo chinolina (E104), indigotina (E132), titanio diossido (E171), gelatina.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

blister in PVD/PVDC/alluminio da 10 capsule ciascuno. Astuccio di cartone contenente due blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Conservare a temperatura non superiore a + 30°C.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - Milano

Concessionario per la vendita: Dompé spa – Via Campo di Pile – L’Aquila

8 NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022129

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31.5.1985

Data di rinnovo dell’autorizzazione: 1.6.2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTROSILENE 160 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene

Principio attivo: ketoprofene sale di lisina 160 mg (corrispondenti a 100 mg di ketoprofene)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle esacerbazioni acute dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrosi (quali coxartrosi e gonartrosi), spondilite anchilosante, condizioni periarticolari quali periartriti scapolo-omerali, tendiniti e tenosinoviti, capsuliti e borsiti, dolori lombari di origine muscoloscheletrica, sciatica, gotta acuta. Controllo del dolore post-operatorio. Trattamento del dolore neoplastico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera consigliata è di 1-2 fiale (160-320 mg di ketoprofene sale di lisina corrispondenti a 100-200 mg di ketoprofene) per via intramuscolare o endovenosa. **L'impiego del farmaco per via endovenosa è consentito solo negli Ospedali o Case di Cura.**

Anziani: la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con disfunzione epatica: nei pazienti con insufficienza epatica si consiglia di instaurare la terapia al dosaggio minimo giornaliero (vedere sezione 4.4).

Pazienti con disfunzione renale: nei pazienti con leggera o moderata insufficienza renale si consiglia di monitorare il volume di diuresi e la funzionalità renale (vedere sezione 4.4).

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile non deve essere utilizzato in pazienti con severe disfunzioni epatiche e renali (vedere sezione 4.3).

Bambini: Artrosilene è controindicato nei bambini (vedere sezione 4.3)

La dose massima giornaliera è 200 mg di ketoprofene, corrispondente a 320 mg di ketoprofene sale di lisina. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg di ketoprofene, e dosi più alte non sono raccomandate (vedi anche sezione 4.4).

Durata del trattamento

Si consiglia di non utilizzare la terapia iniettiva per più di tre giorni, passati i quali è opportuno instaurare una terapia orale o rettale.

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile non contiene alcol benzilico, pertanto può essere somministrato sia per via intramuscolare che per via endovenosa.

Modo di somministrazione

Aprire le fiale secondo l'apposita linea di prerottura. Iniettare immediatamente dopo l'aspirazione della soluzione nella siringa.

In caso di iniezione intramuscolare eseguire un'iniezione profonda nel quadrante superiore esterno della natica.

In caso di somministrazione per via endovenosa, per disporre di un tempo d'azione superiore è

consigliabile che il farmaco venga somministrato per infusione lenta. L'uso in fleboclisi è risultato perfettamente compatibile con 50 e 500 ml delle seguenti soluzioni: fisiologica, fruttosio (levulosio) 10% in acqua, glucosio (destrosio) 5% in fisiologica, glucosio (destrosio) 10% in acqua, Ringer acetato, Ringer lattato (Hartmann), soluzione colloidale di destrano a basso p.m. (40000) in fisiologica o in soluzione glucosata 5%.

Soluzioni acquose di ketoprofene sale di lisina sono utilizzabili in sede di trattamento fisioterapico (ionoforesi, mesoterapia). In caso di trattamento per ionoforesi, il farmaco va applicato al polo negativo.

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 4.4).

4.3 Controindicazioni

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- pazienti con anamnesi di reazioni da ipersensibilità come attacchi d'asma, broncospasmo, rinite acuta o polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico a Ketoprofene o a sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS);
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione, perforazione o dispepsia cronica;
- asma bronchiale pregressa;
- severa insufficienza cardiaca;
- grave insufficienza renale od epatica;
- diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione, o pazienti soggetti a terapia anticoagulante, in quanto ne sinergizza l'azione;
- leucopenia;
- terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.6);
- pazienti di età pediatrica (al di sotto di 15 anni);
- emorragia cerebrovascolare o di qualsiasi sanguinamento in atto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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).

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).

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 ketoprofene può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedi anche sezioni 4.2 e 4.3).

Rischio di sanguinamento gastrointestinale: il rischio relativo aumenta nei soggetti con basso peso

corporeo.

Negli anziani e nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 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 (vedi sotto e paragrafo 4.5).

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

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

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

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 (vedi sezione 4.8).

Il farmaco interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche. Pertanto, come per altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, richiede particolari precauzioni o se ne impone l'esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, cirrosi epatica, epatiti gravi, età avanzata. I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale sono maggiormente esposti al rischio di allergia all'acido acetilsalicilico e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La somministrazione di questo farmaco può contribuire a scatenare crisi asmatiche o broncospasmi, soprattutto nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico o ai FANS. (Si veda sez. 4.3).

Per la interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici. (si veda Sezione 4.3). In pazienti con ridotta funzione renale la somministrazione di ketoprofene deve essere effettuata con particolare cautela in considerazione dell'eliminazione essenzialmente renale del farmaco.

Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei soggetti in terapia diuretica 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.

Nel corso del trattamento a lungo termine è necessario realizzare esami emocromocitometrici e test della funzionalità renale ed epatica.

Con l'uso di ketoprofene, sono stati riferiti rari casi di ittero ed epatite. Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere sezione 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri,

la terapia deve essere interrotta.

In caso di disturbi della vista, come visione offuscata, è necessario interrompere il trattamento.

Come gli altri FANS, in caso di malattia infettiva, le proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche del ketoprofene possono mascherare i sintomi comuni della progressione dell'infezione, come la febbre.

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

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 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.

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

Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile, in relazione al dosaggio di ketoprofene impiegato, non va somministrato in pazienti di età pediatrica.

L'uso dei FANS può ridurre la fertilità e non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento.

Relativamente all'uso in gravidanza e allattamento e nelle donne in attesa di concepimento vedi paragrafo 4.6.

Ipercaliemia:

Ipercaliemia dovuta a diabete o trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio (si veda Interazioni).

I livelli di potassio devono essere monitorati regolarmente in presenza di queste condizioni.

In caso di dolore grave, l'impiego del ketoprofene per via endovenosa può essere in combinazione con derivati della morfina.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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 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 sale di lisina.

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. 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).

Istruzioni per l'uso

Prima della somministrazione, i farmaci iniettabili devono essere controllati per escludere la presenza di particelle in sospensione o di altre alterazioni dell'aspetto normale che possano rendere il prodotto non idoneo all'utilizzazione.

La soluzione deve essere iniettata immediatamente dopo l'apertura; eventuali residui devono essere eliminati.

Le iniezioni devono essere eseguite nel rigoroso rispetto delle norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Le seguenti interazioni riguardano i FANS in generale:

Associazioni sconsigliate:

- Altri FANS, (**compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2**) e alte dosi di salicilati (≥ 3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).
- Anticoagulanti orali e eparina parenterale, **inibitori dell'aggregazione piastrinica** (ticlopidina e **clopidogrel**): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin; aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- **Agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)**: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- 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 all'inizio, durante l'aggiustamento della dose e dopo la sospensione del trattamento con ketoprofene.
- Metotrexato, usato ad alte dosi di 15 mg/settimana o più: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
- Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.

Associazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci antipertensivi (Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II):

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) 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, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Artrosilene in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente ai 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.

- Metotrexato, usato a basse dosi, inferiore 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.
- 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 i FANS. Controllare l'esame emocitometrico completo ed il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con i FANS.

- Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spiazzandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:

- Beta-bloccanti: il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.
- Ciclosporina e tacrolimus: la nefrotossicità può essere aumentata dai FANS per effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia associata, deve essere misurata la funzionalità renale.
- Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.
- Probenecid: le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un adattamento della dose del ketoprofene. Rischi associati a ipercaliemia: Alcuni farmaci o categorie terapeutiche, ossia cloruro di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparina (a basso peso molecolare o non frazionata), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim, possono favorire ipercaliemia. La frequenza degli episodi può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è maggiore se i farmaci menzionati sono somministrati in concomitanza.
- Rischi associati all'effetto antiipertensivo: Diverse sostanze possono causare interazioni per via dei loro effetti antiipertensivi: tirofiban, eptifibrid, abcixiab e iloprost. L'uso di farmaci antiipertensivi aumenta il rischio di sanguinamento.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrionale-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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il ketoprofene 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 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

Conseguentemente, il ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

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

La somministrazione di Artrosilene dovrebbe 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

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere sonnolenza, vertigini o convulsioni, il paziente dovrebbe evitare di guidare o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

Se in seguito alla somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere disturbi visivi, i pazienti dovrebbero evitare di guidare o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato Gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di Artrosilene 160 mg/2 ml soluzione iniettabile sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

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 sezione 4.4).

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS.

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

Patologie gastrointestinali

malessere gastrointestinale nausea, vomito, stipsi, diarrea, gastrite, stomatite, ulcera peptica, emorragia e perforazione gastrointestinale e rari casi di colite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

leucocitopenia, anemia emorragica e trombocitopenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

reazioni anafilattiche (compreso shock)

Disturbi psichiatrici

alterazioni dell'umore, eccitabilità, insonnia

Patologie del sistema nervoso

cefalea, vertigini, sonnolenza, discinesia, ipostesia, parestesie, convulsioni (crisi epilettiche), capogiro.

Patologie dell'occhio
visione offuscata (si veda Sezione 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto
tinnito

Patologie cardiache
bradicardia e tachicardia, insufficienza cardiaca, sincope.

Patologie vascolari
Ipotensione e ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Asma, dispnea, edema della laringe, laringospasmo, broncospasmo (soprattutto nei pazienti con ipersensibilità accertata all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS), rinite.

Patologie epatobiliari
epatite, aumento delle transaminasi, livelli di bilirubina sierica elevati dovuti a disturbi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
rash, prurito, eritema, esantema multiforme, edema del volto, porpora, eruzioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, eczema, dermatite, reazioni da fotosensibilità, alopecia, orticaria, acutizzazione dell'orticaria cronica angioedema.

Patologie renali e urinarie:
ritenzione di acqua/sodio con possibile edema, ipercaliemia (si vedano Sezioni 4.4 e 4.5). Nefrite tubulo interstiziale, danno renale organico che può causare insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e di necrosi papillare renale e di pollachiuria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Dolore articolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
edema, astenia, dolore e sensazione di bruciore al sito di iniezione e occasionalmente ascesso nel sito di iniezione sono stati riportati dopo iniezione intramuscolo.
Ustioni e stravasamento capillare si sono manifestati occasionalmente dopo applicazione del prodotto per ionoforesi.

Disordini generali
Febbre, brividi, artrosi.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti, i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, vertigini, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di intossicazione grave, si sono osservati ipotensione, ipoventilazione e sanguinamento gastrointestinale.

Il paziente deve essere trasferito immediatamente in un contesto ospedaliero specializzato dove possa essere avviato il trattamento sintomatico.

Non esiste un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei ATC: M01AE03. Ketoprofene sale di lisina è un farmaco dotato di attività antiflogistica, analgesica ed antipiretica (160 mg di ketoprofene sale di lisina corrispondono a 100 mg di ketoprofene acido).

Ketoprofene sale di lisina possiede maggiore solubilità e migliore tollerabilità, specie a livello gastrico, rispetto al ketoprofene acido.

Ketoprofene sale di lisina, al pari di ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, alla stabilizzazione della membrana lisosomiale con inibizione della liberazione enzimatica, all'attività antibradichinina e all'attività antiaggregante piastrinica, fattori questi che giocano un ruolo importante nella patogenesi dei fenomeni infiammatori del tessuto connettivo.

L'azione antiflogistica si esplica anche a livello vascolare; infatti ketoprofene sale di lisina è in grado di inibire l'aumento della permeabilità capillare tracheale indotto, in vivo, da bradichinina.

Ketoprofene sale di lisina possiede un marcato effetto analgesico sia in correlazione all'azione antiinfiammatoria esplicata sui processi flogistici, sia per effetto centrale.

Ketoprofene sale di lisina esplica un'attività antipiretica senza peraltro interferire con i normali processi di termoregolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente e completamente assorbito. La massima concentrazione ematica, dopo somministrazione di Artrosilene, viene raggiunta a 15-60 minuti per via intramuscolare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1.5 h. Dopo somministrazioni ripetute di ketoprofene non sono stati evidenziati fenomeni di accumulo.

Il ketoprofene è altamente legato alle proteine plasmatiche: 95%-99% (principalmente all'albumina).

I valori di clearance plasmatica si aggirano da 0.06 a 0.08 L/kg/h e il volume di distribuzione è di 0,1-0,4 L/kg.

Il ketoprofene viene estensivamente metabolizzato dagli enzimi microsomiali epatici, per la maggior parte mediante coniugazione e solo in parte minore con idrossilazione. I prodotti di tale metabolismo appaiono essere farmacologicamente inattivi. L'eliminazione è rapida ed avviene essenzialmente per via renale. Il 60-80% di una dose di Artrosilene viene escreta nelle urine come metabolita glucuronato in 24 ore.

Dopo somministrazione di ketoprofene sono stati riscontrati livelli del farmaco nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono ulteriori informazioni, derivanti dai dati non clinici, di rilevante importanza per il medico, che non siano già state riportate nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale pronto uso in vetro ambrato classe I. Confezione: 6 fiale pronto uso da 2 ml in vaschette di materiale plastico ricoperte da un pelabile in PET accoppiato a PE metallizzato impermeabile alla luce, che permette di estrarre la singola fiala mantenendo le altre protette dalla luce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - Milano

Concessionario per la vendita: Dompé spa – Via Campo di Pile – L'Aquila

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022170

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23.4.1996

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 1.6.2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Artrosilene 5% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono

principio attivo: Ketoprofene sale di lisina 5 g

Eccipienti: contiene metile para-idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

A seconda delle dimensioni della zona da trattare, applicare Artrosilene 5% gel 2-3 volte al giorno o secondo prescrizione medica, massaggiando delicatamente per favorirne l'assorbimento. In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato al polo negativo.

Durata del trattamento - il farmaco viene impiegato per patologie sia acute che croniche per periodi che vanno da pochi giorni fino a 3-4 settimane.

4.3 Controindicazioni

Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Storia di ipersensibilità ad uno degli eccipienti.

Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione.

Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi.

Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Cambiamenti patologici della pelle quali eczema o acne o in infezioni della pelle o ferite aperte.

Terzo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.6).

Il prodotto è inoltre controindicato durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Artrosilene 5% gel deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati casi isolati di reazioni avverse sistemiche con interessamento renale.

Artrosilene 5% gel non deve essere utilizzato con bendaggi occlusivi.

Artrosilene 5% gel non deve essere applicato su piaghe o ferite aperte, ma solo sulla pelle intatta.

Evitare il contatto con gli occhi o con membrane mucose.

Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene.

Al fine di evitare qualsiasi rischio di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.

Non si deve eccedere la durata raccomandata del trattamento per il rischio di sviluppare dermatiti da contatto e reazioni di fotosensibilità che aumentano nel tempo.

Pazienti asmatici, con riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali hanno un rischio più elevato di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La sicurezza e l'efficacia di Artrosilene 5% gel nei bambini non è stata dimostrata.

Il prodotto contiene para-idrossi-benzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Soluzioni acquose di ketoprofene sale di lisina sono utilizzabili in sede di trattamento fisioterapico (ionoforesi, sonoforesi, laserterapia).

In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato al polo negativo.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene negli studi di biodisponibilità risulti improbabile una interazione con altri farmaci assunti per via topica o sistemica, poiché le concentrazioni sieriche in seguito alla somministrazione cutanea sono basse, nei trattamenti ad alte dosi e protratti nel tempo si tenga presente la possibilità di competizione tra ketoprofene assorbito ed altri farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche. E' opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

In assenza di dati clinici con la forma per uso topico si fa riferimento alle forme per uso sistemico:

Gravidanza

Durante il primo e il secondo trimestre:

Poiché la sicurezza del ketoprofene in donne in gravidanza non è stata valutata, l'uso del ketoprofene durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

Durante il terzo trimestre:

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine, incluso il ketoprofene, possono indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza, può verificarsi un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre che nel bambino. Quindi il ketoprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non ci sono dati disponibili sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. Il ketoprofene non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente classificazione di frequenza CIOMS è usata: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rare ($< 1/10.000$), non note (non possono essere stimate dai dati disponibili).

Disturbi del Sistema Immunitario

Non note: shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazione di bruciore.

Rare: Dermatologici: fotosensibilizzazione e orticaria. Casi di reazioni avverse più gravi come eczema bolloso o flitrenulare che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate si sono verificati raramente.

Patologie renali ed urinarie

Molto rare: casi di aggravamento di insufficienza renale pregressa.

Qualora compaia qualsiasi altro effetto indesiderato comunicarlo al medico o al farmacista.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è poco probabile che venga causato dalla somministrazione cutanea. Se accidentalmente ingerito, Artrosilene 5% gel può causare reazioni avverse sistemiche che dipendono dalla quantità ingerita. Tuttavia, se dovessero presentarsi, il trattamento dovrebbe essere sintomatico e di supporto in accordo con il sovradosaggio di antiflogistici orali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Antinfiammatorio non steroideo per uso topico, codice ATC: M02AA10

Antiflogistico non steroideo dotato di spiccata attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica. Il ketoprofene sale di lisina, al pari del ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, ma è anche possibile che agisca inibendo la risposta leucocitaria, come pure il rilascio di enzimi lisosomiali e la produzione di superossidi, fattori che sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi delle malattie reumatiche e nella distruzione del tessuto connettivo articolare. Come altri derivati dell'acido propionico, ketoprofene sale di lisina possiede attività analgesica ed antidolorifica. Artrosilene 5% gel consente pertanto il trattamento locale di tutte le affezioni dolorose, flogistiche o traumatiche delle articolazioni, dei tendini, dei legamenti e dei muscoli, determinando la graduale attenuazione del dolore e dei fatti flogistici locali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ketoprofene sale di lisina viene rapidamente assorbito con massime concentrazioni ematiche a 20-30 minuti dalla somministrazione per via intramuscolare, a 45-60 minuti per via rettale, a 60-90 minuti per via orale. Il tempo di dimezzamento è di 1-2 ore. Il ketoprofene passa nel liquido sinoviale e persiste a tassi superiori alle concentrazioni ematiche dopo la 4a ora dalla somministrazione orale. L'eliminazione è essenzialmente urinaria e massiva: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore. La metabolizzazione è rilevante: il 55% circa del prodotto somministrato per via sistemica si ritrova sotto forma di metaboliti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico; si ha una DL50 che a seconda delle vie di somministrazione è di circa 300 mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico.

Il prodotto non è teratogeno e non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossipolimetilene, trietanolamina, polisorbato 80, alcool etilico 95% metile para-idrossibenzoato, lavanda nerolene, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio appartenente alla Classe I, tipo I ; tubo da 50 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - 20122 Milano

Concessionario per la vendita: Dompé spa – Via Campo di Pile – L'Aquila

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024022117

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Giugno 1981

Data di rinnovo dell'autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

febbraio 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTROSILENE 15% schiuma cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di schiuma cutanea contengono:

principio attivo: Ketoprofene sale di lisina 15 g;

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Schiuma cutanea

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso esterno - A seconda delle dimensioni della zona da trattare, applicare Artrosilene 15% schiuma cutanea 2-3 volte al giorno o secondo prescrizione medica, massaggiando delicatamente per favorirne l'assorbimento. In caso di trattamento per ionoforesi il farmaco va applicato sul polo negativo.

A contenitore sotto pressione capovolto agitare prima dell'uso ed erogare premendo sul tasto rigato.

Durata del trattamento - il farmaco viene impiegato per patologie sia acute che croniche per periodi che vanno da pochi giorni fino a 3-4 settimane.

4.3 Controindicazioni

Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Storia di ipersensibilità ad uno degli eccipienti.

Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione.

Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi.

Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Cambiamenti patologici della pelle quali eczema o acne; o in infezioni della pelle o ferite aperte.

Terzo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.6).

Il prodotto è inoltre controindicato durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Artrosilene 15% schiuma deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati casi isolati di reazioni avverse sistemiche con interessamento renale.

Artrosilene 15% schiuma non deve essere utilizzato con bendaggi occlusivi.

Artrosilene 15% schiuma cutanea non deve essere applicato su piaghe o ferite aperte, ma solo sulla pelle intatta. Evitare il contatto con gli occhi o con membrane mucose.

Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene.

Al fine di evitare qualsiasi rischio di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.

Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.

Non si deve eccedere la durata raccomandata del trattamento per il rischio di sviluppare dermatiti da contatto e reazioni di fotosensibilità che aumentano nel tempo.

Pazienti asmatici con riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali hanno un rischio più elevato di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.

La sicurezza e l'efficacia di Artrosilene 15% schiuma nei bambini non è stata dimostrata.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene negli studi di biodisponibilità risulti improbabile una interazione con altri farmaci assunti per via topica o sistemica, poiché le concentrazioni sieriche in seguito alla somministrazione cutanea sono basse, nei trattamenti ad alte dosi e protratti nel tempo si tenga presente la possibilità di competizione tra ketoprofene assorbito ed altri farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche. E' opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

In assenza di dati clinici con la forma per uso topico si fa riferimento alle forme per uso sistemico:

Gravidanza

Durante il primo e il secondo trimestre:

Poiché la sicurezza del ketoprofene in donne in gravidanza non è stata valutata, l'uso del ketoprofene durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

Durante il terzo trimestre:

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine, incluso il ketoprofene, possono indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza, può verificarsi un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre che nel bambino. Quindi il ketoprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non ci sono dati disponibili sulla secrezione di ketoprofene nel latte materno. Il ketoprofene non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente classificazione di frequenza CIOMS è usata: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rare ($< 1/10.000$), non note (non possono essere stimati dai dati disponibili).

Disturbi del Sistema Immunitario

Non note: shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazione di bruciore.

Rare: Dermatologici: fotosensibilizzazione e orticaria. Casi di reazioni avverse più gravi come eczema bolloso o flitennulare che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate si sono verificati raramente.

Patologie renali ed urinarie

Molto rare: casi di aggravamento di insufficienza renale pregressa.

Qualora compaia qualsiasi altro effetto indesiderato comunicarlo al medico o al farmacista.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è poco probabile che venga causato dalla somministrazione cutanea. Se accidentalmente ingerito, Artrosilene 15% schiuma cutanea può causare reazioni avverse sistemiche che dipendono dalla quantità ingerita. Tuttavia, se dovessero presentarsi, il trattamento dovrebbe essere sintomatico e di supporto, in accordo con il sovradosaggio di antiflogistici orali.

In caso di effetti indesiderati sistemici di un certo rilievo per uso improprio o per sovradosaggio accidentale, è opportuno ricorrere a misure terapeutiche del tipo normalmente adottato in caso di avvelenamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Antinfiammatori non steroidei per uso topico, codice ATC: M02AA10

Il ketoprofene sale di lisina, al pari del ketoprofene, deve la sua efficacia antiinfiammatoria soprattutto all'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico, ma è anche possibile che agisca inibendo la risposta leucocitaria, come pure il rilascio di enzimi lisosomiali e la produzione di superossidi, fattori che sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi delle malattie reumatiche e nella distruzione del tessuto connettivo articolare. Come altri derivati dell'acido propionico, ketoprofene sale di lisina possiede attività analgesica ed antidolorifica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo, dopo applicazione topica di 200 mg di ketoprofene sale di lisina in forma di schiuma cutanea, i livelli ematici di ketoprofene risultano inferiori a 0.1 µg/ml e la quantità di principio attivo escreto nelle urine libero e coniugato nelle 48 ore successive è lo 0.62% della dose somministrata. L'applicazione topica di Artrosilene porta a dei livelli di ketoprofene dosabili nel liquido sinoviale pari a 0.2 - 2 µg/ml a seconda della dose applicata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo è poco tossico; ha una DL50 che a seconda delle vie di somministrazione è di circa 300 mg/kg nel ratto, pari a 80-100 volte la dose attiva come antiinfiammatorio e analgesico.

Il prodotto non è teratogeno e non è correlato chimicamente con farmaci di cui sia nota una azione cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80, glicole propilenico, polivinilpirrolidone (PVP k 25), lavanda nerolene, alcool benzilico, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo dal calore. Contiene propellente infiammabile. Non esporre a temperature superiori a 50 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione da 50 ml di alluminio protetto con vernice epossiaminofenolica, chiuso con valvola a tenuta + erogatore/schiuma che è riempito con la soluzione acquosa e pressurizzata con miscela di gas.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Farmaceutici s.p.a. - Via San Martino 12 - 20122 Milano

Concessionario per la vendita: Dompé spa – Via Campo di Pile – L'Aquila

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ARTROSILENE 15% schiuma cutanea: AIC n. 024022143

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Marzo 1992

Data di rinnovo dell'autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: febbraio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco