

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Axorid 100 mg/20 mg capsule a rilascio modificato

Axorid 150 mg/20 mg capsule a rilascio modificato

Axorid 200 mg/20 mg capsule a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula a rilascio modificato contiene ketoprofene 100 mg e omeprazolo 20 mg

Eccipienti:

Ogni capsula contiene propil-p-idrossibenzoato, metil-p-idrossibenzoato e 80 mg di saccarosio

Ogni capsula a rilascio modificato contiene ketoprofene 150 mg e omeprazolo 20 mg

Eccipienti:

Ogni capsula contiene propil-p-idrossibenzoato, metil-p-idrossibenzoato e 92 mg di saccarosio

Ogni capsula a rilascio modificato contiene ketoprofene 200 mg e omeprazolo 20 mg

Eccipienti:

Ogni capsula contiene propil-p-idrossibenzoato, metil-p-idrossibenzoato e 105 mg di saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato  
(capsula a rilascio modificato)

Capsula rigida, bianco opaco con rivestimento giallo opaco, contenente microgranuli sferici bianco-grigi.

Capsula rigida, bianco opaco con un rivestimento grigio opaco, contenente microgranuli sferici bianco-grigi.

Capsula rigida, bianco opaco con un rivestimento bianco opaco, contenente microgranuli sferici bianco-grigi.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico di artrite reumatoide, spondilite anchilosante e osteoartrite in pazienti, con pregressa storia o a rischio di sviluppare ulcere gastriche o ulcere duodenali associate ai FANS.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Uso orale.

Le capsule devono essere ingerite intere con i pasti una volta al giorno, con un bicchiere d'acqua.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni:

La posologia giornaliera è compresa fra 100 mg/20 mg e 200mg/20mg secondo la gravità dei sintomi.

La dose massima giornaliera è 200mg/20mg. Il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento con 200 mg/20mg al giorno, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Axorid non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 15 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina 30-50 ml/min), nei pazienti con insufficienza epatica o insufficienza cardiaca congestizia, la dose iniziale deve essere di 100mg/20mg. Questa dose può essere aumentata fino alla dose massima di 200 mg/20 mg al giorno in relazione alla risposta clinica.

Gli effetti indesiderati possono essere limitati usando la più bassa dose efficace, per il periodo più breve, necessaria al controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità a ketoprofene o ad omeprazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6),
- anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di ketoprofene o principi attivi simili, come altri agenti antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure acido acetilsalicilico,
- grave insufficienza epatica,
- grave insufficienza renale,
- grave insufficienza cardiaca,
- sanguinamento cerebrovascolare o ogni altro sanguinamento attivo,
- Uso concomitante di *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) o atazanavir solfato (vedere paragrafo 4.5),
- Terapia in associazione con claritromicina non deve essere attuata in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.5).
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### ***Riferite al Ketoprofene***

L'uso concomitante di Axorid con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COXIB), deve essere evitato.

Gli effetti indesiderati possono essere limitati usando la più bassa dose efficace, per il periodo più breve, necessaria al controllo dei sintomi.

Anziani: gli anziani hanno un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento gastrointestinale e perforazione, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono stati riportati per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento con o senza sintomi prodromici o una storia pregressa di gravi eventi gastrointestinali.

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

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, è più elevato con l'incremento della dose di FANS in pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), in pazienti con alterata aggregazione piastrinica o negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la posologia più bassa disponibile.

Pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono riferire ogni sintomo addominale inusuale (specialmente il sanguinamento gastrointestinale) in modo particolare all'inizio del trattamento. Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti che assumono farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina o antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione con omeprazolo permette di ottenere una diminuzione della tossicità gastrointestinale. Comunque, emorragie gastrointestinali o ulcere/perforazioni possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento. Non sono comunque precedute da segni premonitori e possono presentarsi in pazienti senza alcuna storia di queste sintomatologie. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Se si presentasse sanguinamento gastrointestinale nei pazienti in terapia con Axorid, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere assunti con cautela dai pazienti con anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché queste affezioni potrebbero aggravarsi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti affetti da asma e rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale possono manifestare più facilmente manifestazioni allergiche dopo assunzione di acido acetilsalicilico e/o FANS rispetto alla popolazione generale. La somministrazione di questo medicinale può indurre un attacco d'asma (vedere paragrafo 4.3).

E' necessario avvertire e monitorare i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o di lieve o moderata insufficienza cardiaca congestizia a causa di fenomeni di ritenzione idrica ed edema riportati in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'impiego di alcuni FANS (soprattutto ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (per esempio infarto miocardio o ictus). Non vi sono dati sufficienti per escludere questo rischio per ketoprofene.

Pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, ischemia cardiaca stabilizzata, arteriopatia periferica e/o patologia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene solo dopo un'attenta valutazione. Valutazioni simili devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti a rischio per patologie cardiovascolari (per es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Il flusso urinario e la funzione renale devono essere attentamente monitorate nei pazienti con compromissione renale o epatica, in pazienti in trattamento con diuretici, dopo interventi di chirurgia maggiore con comparsa di ipovolemia e particolarmente negli anziani.

Negli anziani, poiché l'emivita dei FANS è aumentata, le dosi devono essere ridotte (vedere paragrafo 4.2).

Durante i trattamenti a lungo termine, si raccomanda il controllo della funzionalità renale, epatica ed ematica.

Reazioni cutanee gravi, talvolta fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sono a maggior rischio per queste reazioni all'inizio del trattamento: la comparsa delle reazioni avviene nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Axorid deve essere sospeso alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni alle mucose o ogni altro segno di ipersensibilità.

Pazienti con anamnesi di reazioni di fotosensibilizzazione o fototossicità devono essere attentamente monitorati.

Ketoprofene, come ogni altro FANS, può mascherare i sintomi di un'infezione latente.

Ketoprofene presente in Axorid, è una formulazione a rilascio modificato, pertanto questo trattamento non è adatto quando sia richiesta un'azione rapida all'inizio del trattamento.

### ***Riferite all' Omepرازolo***

La diminuzione dell'acidità gastrica aumenta la conta batterica gastrica normalmente presente nel tratto gastro-intestinale. Il trattamento con medicinali antiacidi porta ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come *Salmonella* e *Campylobacter*.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, gli enzimi epatici devono essere controllati periodicamente durante il trattamento con omeprazolo.

Durante il trattamento concomitante con omeprazolo e altri medicinali si deve porre attenzione nella somministrazione di altri medicinali a causa delle interazioni che potrebbero insorgere (vedere paragrafo 4.5). Questo è particolarmente importante con i farmaci a ridotto indice terapeutico come warfarin e fenitoina. I livelli plasmatici di quest'ultimi devono essere monitorati, così come si potrebbe rendere necessaria una riduzione della dose. I livelli di ciclosporina possono aumentare e pertanto i livelli plasmatici devono essere controllati (vedere paragrafo 4.5).

È stata segnalata grave ipomagnesiemia in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno con gli inibitori di pompa protonica (PPI) come omeprazolo. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli plasmatici di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Cecità e sordità sono state riportate con la formulazione parenterale, sebbene non sono state riscontrate con la formulazione orale di omeprazolo; pertanto, nei pazienti con gravi patologie si raccomanda di monitorare la vista e l'udito.

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate e per periodi prolungati (>1 anno), potrebbero causare un lieve aumento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

### **Reazioni agli eccipienti**

Questo medicinale contiene saccarosio ed i pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio e galattosio o insufficienza della saccarosio -isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

La formulazione di omeprazolo contiene paraidrossibenzoato e può causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### ***Riferite al ketoprofene***

Alcuni composti o classi terapeutiche possono contribuire all'insorgenza di iperkaliemia: sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, FANS, eparina (a basso peso molecolare o non frazionata), ciclosporina e tacrolimus, e trimetoprim.

La comparsa di iperkaliemia può dipendere dalla presenza di una combinazione di fattori.

Il rischio è aumentato se i farmaci sopra menzionati sono somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di ketoprofene con i medicinali di seguito riportati va attentamente monitorata. Se l'associazione non può essere evitata, è necessaria un'attenta valutazione clinica ed il monitoraggio dei valori di laboratorio.

#### Associazioni non raccomandate

**Altri FANS (compresi i salicilati ad alte dosi):** aumentato rischio di ulcera gastrointestinale ed emorragia (dovute all'azione sinergica).

**Corticosteroidi:** aumentato rischio di ulcera gastrointestinale o di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

**Anticoagulanti:** i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin o eparina (vedere paragrafo 4.4).

**Antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI):** aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

**Litio:** aumento dei livelli ematici di litio, che può raggiungere livelli tossici (per riduzione dell'escrezione renale di litio).

Se necessario, i livelli ematici di litio devono essere attentamente monitorati ed il dosaggio di litio adeguato durante il co-trattamento e dopo la sospensione del FANS.

#### **Metotrexate (a dosaggi superiori a 15 mg/settimana):**

Aumento dell'ematotossicità di metotrexate (dovuta alla riduzione della clearance renale di metotrexate causata in generale dagli antinfiammatori ed dallo spiazzamento del metotrexate dai siti di legame alle proteine plasmatiche ad opera dei FANS).

Il metotrexate non deve essere somministrato a meno di 12 ore di distanza prima dell'inizio o dopo la fine di un trattamento con ketoprofene.

#### Associazioni da somministrare con cautela

**Diuretici, ACE inibitori:** insufficienza renale acuta in pazienti disidratati (ridotta filtrazione glomerulare dovuta a ridotta sintesi di prostaglandine renali).

Inoltre, l'effetto antipertensivo è ridotto.

Il paziente deve essere reidratato e la funzionalità renale monitorata all'inizio del trattamento.

**Metotrexate a bassi dosaggi (meno di 15 mg/settimana):** aumento della tossicità ematica di metotrexate (dovuta alla riduzione della clearance renale di metotrexate causata in generale dagli antinfiammatori e dallo spiazzamento del metotrexate dai suoi siti di legame alle proteine plasmatiche).

Si raccomanda il monitoraggio settimanale della conta ematica durante le prime settimane di trattamento in associazione.

E' necessario uno stretto controllo in caso di episodi di compromissione della funzionalità renale (anche lieve) e negli anziani.

**Pentossifillina:** aumentato rischio di emorragia.

Dovrebbe essere più frequente il controllo clinico ed il monitoraggio del tempo di sanguinamento.

**Zidovudina:** aumento del rischio di effetti tossici sulle emazie (effetti sui reticolociti), con comparsa di grave anemia 8 giorni dopo l'inizio di trattamento con il FANS.

Si raccomanda di eseguire la conta ematica e dei reticolociti da 8 a 15 giorni dopo l'inizio del trattamento con il FANS.

**Beta-bloccanti** (estrapolato dalle interazioni riportate per l'indometacina): effetto antipertensivo ridotto (inibizione delle prostaglandine vasodilatatrici da parte dei FANS).

**Ciclosporina, tacrolimus:** rischio additivo di effetti nefrotossici, particolarmente negli anziani.

**Dispositivi anticoncezionali intrauterini:** c'è una controversa possibilità di ridotta efficacia del dispositivo contraccettivo.

**Trombolitici:** aumentato rischio di emorragie.

### ***Riferite a omeprazolo***

Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3)

**Hypericum perforatum (Erba di San Giovanni):** potenziale riduzione, clinicamente significativa, dei livelli plasmatici di omeprazolo.

**Atazanavir:** riduzione dei livelli di esposizione ad atazanavir.

**Claritromicina:** aumento dei livelli plasmatici di omeprazolo e claritromicina nei pazienti con compromissione epatica.

Associazioni da somministrare con cautela

**Farmaci metabolizzati dal citocromo P450:** omeprazolo è metabolizzato nel fegato dall'isoforma del citocromo P450 (soprattutto CYP 2C19, S-mefenitoina idrossilasi) ed inibisce gli enzimi della famiglia del CYP2C (CYP 2C19 e CYP 2C9) e può ritardare l'eliminazione di altre sostanze attive metabolizzate da questi enzimi. Ciò è stato osservato per fenitoina, warfarin e benzodiazepine come diazepam, triazolam e flurazepam. Si raccomanda di eseguire un monitoraggio periodico dei pazienti in trattamento con warfarin o fenitoina e si può rendere necessaria una riduzione del dosaggio di warfarin o fenitoina. Altri principi attivi che potrebbero essere interessati sono esobarbital, citalopram, imipramina e

clomipramina. L'omeprazolo può inibire il metabolismo epatico di disulfiram con possibili episodi descritti di rigidità muscolare.

**Ciclosporina:** i livelli plasmatici di ciclosporina devono essere monitorati nei pazienti trattati con omeprazolo, così come è possibile un aumento dei livelli di ciclosporina.

**Clopidogrel:** In uno studio clinico cross-over, clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg / giorno) da solo e con omeprazolo (80 mg in concomitanza con clopidogrel) sono stati somministrati per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita del 46% (giorno 1) e del 42% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) è stata diminuita del 47% (24 ore) e del 30% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio è stato dimostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in tempi diversi non ha impedito la loro interazione che è probabilmente dovuta all'effetto inibitorio dell'omeprazolo sul CYP2C19. Dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati da studi osservazionali e clinici.

**Digossina:** il trattamento contemporaneo con omeprazolo e digossina in volontari sani ha portato ad un aumento fino al 10% della biodisponibilità di digossina come risultato di un aumento del pH gastrico.

**Ketoconazolo, itraconazolo:** a causa della diminuzione dell'acidità gastrica, l'assorbimento del ketoconazolo o itraconazolo può essere ridotto in corso di trattamento con omeprazolo.

**Vitamina B12:** l'omeprazolo può ridurre l'assorbimento orale della vitamina B12. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con bassi livelli di vitamina B12 sottoposti a trattamento a lungo termine con omeprazolo.

Non vi è evidenza di un'interazione di omeprazolo con caffeina, propranololo, teofillina, metoprololo, lidocaina, chinidina, fenacetina, estradiolo, amoxicillina, budesonide, diclofenac, metronidazolo, naprossene, piroxicam o antacidi. L'assorbimento dell'omeprazolo non è influenzato dall'alcool.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'esperienza clinica sull'uso in gravidanza è limitata.

Durante l'ultimo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine

- possono esporre il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (ipertensione polmonare con chiusura prematura del dotto arterioso),
  - disfunzione renale che potrebbe progredire fino ad insufficienza renale con oligoamnios;
- esporre la madre ed il neonato, al termine della gravidanza, al possibile prolungamento del tempo di sanguinamento;
- inibire le contrazioni uterine e ritardare/prolungare il travaglio.



Di conseguenza, Axorid deve essere somministrato solo se necessario durante i primi due trimestri di gravidanza. Con l'eccezione di impieghi ostetrici limitati che richiedono un monitoraggio speciale, Axorid è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento

Poiché i FANS e omeprazolo sono escreti nel latte materno, il loro impiego deve essere evitato durante l'allattamento, come misura precauzionale.

#### Fertilità

L'uso del ketoprofene, come ogni medicinale che inibisce la sintesi delle ciclossigenasi/prostaglandine, potrebbe compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che vogliono concepire.

Nelle donne che hanno problemi di concepimento o che sono sottoposte ad indagini sull'infertilità, devono considerare l'interruzione del ketoprofene.

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

Vertigini e sonnolenza sono reazioni comuni associate al ketoprofene e all'omeprazolo. Sono stati anche riportati disturbi alla vista (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sono stati colpiti da questi disturbi, non devono guidare, usare macchinari o prendere parte ad attività che potrebbero esporre loro stessi o altri a rischi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### ***Riferiti a ketoprofene***

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 Axorid 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 state riportate in associazione a trattamento con FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'impiego di alcuni FANS (soprattutto ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1,000$ , $< 1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10,000$ )
<b>Patologie cardiache</b>			Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea, vertigini, sonnolenza		
<b>Patologie dell'occhio</b>				Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				Possibile attacchi asmatici, soprattutto in pazienti con allergia nota all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, vomito, diarrea, stipsi, flatulenza, dolore addominale, disturbi gastrointestinali, gastralgia		Ulcera peptica, sanguinamento gastrointestinale, perforazione intestinale	
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			Tests di funzionalità renale alterati, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica	Edema (specialmente in pazienti con ipertensione)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Esantema, eruzione cutanea, prurito	Esacerbazione di orticaria cronica, alopecia	Reazioni bollose incluse Sindrome di Stevens- Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica, Angioedema, eritema multiforme, fotosensibilizzazione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				Shock anafilattico
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento dei valori delle transaminasi, epatite	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disordini dell'Umore		

### **Riferite a omeprazolo**

Alcune delle reazioni comuni come sonnolenza, insonnia, vertigini e cefalea, sintomi gastrointestinali, aumentano durante una terapia prolungata.

Classificazione e per sistemi e organi	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1,000$ , < 1/100)	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10,000$ , < 1/1,000)	<b>Molto raro</b> ( < 1/10,000)	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia ipocromica, microcitica nei bambini	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosi	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza, insonnia, vertigini, cefalea		Parestesia, leggeri capogiri. Confusione mentale e allucinazioni (soprattutto nei malati gravi e negli anziani)	Agitazione e depressione (soprattutto nei malati gravi e negli anziani)	
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi inclusi visione offuscata, perdita dell'acuità visiva e/o riduzione del campo visivo. Cecità (vedere paragrafo 4.4 – monitoraggio della vista e dell'udito)			
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		tinnito, sordità (vedere paragrafo 4.4 – monitoraggio della vista e dell'udito).			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, stipsi, flatulenza (probabilmente con dolore addominale), nausea, vomito	Alterazione del gusto	Colorazione bruno-nerastra della lingua durante la somministrazione e concomitante di claritromicina, cisti fundiche ghiandolari benigne	Secchezza delle fauci, stomatite, candidosi, pancreatite	
<b>Patologie renali ed urinarie</b>				nefrite interstiziale	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito, eruzioni cutanee, alopecia, eritema multiforme, fotosensibilizzazione e aumento della sudorazione		Sindrome di Stevens-Johnson o Necrolisi Tossica Epidermica	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Miastenia, mialgia e dolore articolare		

<b>Disturbi del Sistema immunitario</b>				Orticaria, febbre, angioedema, broncocostrizione, shock anafilattico, vasculite allergica	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento dei valori degli enzimi epatici		Epatite con o senza ittero. Insufficienza epatica ed encefalopatia in pazienti con grave affezione epatica preesistente	
<b>Altro</b>		Edema periferico		Iponatremia, ginecomastia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

#### **Riferiti a ketoprofene**

Negli adulti e negli adolescenti i principali sintomi da sovradosaggio sono rappresentati da cefalea, vertigini, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. Nelle gravi intossicazioni sono state osservate ipotensione, depressione respiratoria ed emorragia gastrointestinale.

#### **Riferiti a omeprazolo**

Vi sono state rare segnalazioni di sovradosaggio da omeprazolo superiore a 2,400 mg in singola dose orale. Sono stati riportati sintomi quali nausea, vomito, vertigini, dolore addominale, cefalea, apatia, depressione e confusione. Tuttavia, sono stati transitori e senza gravi conseguenze e non è stato necessario alcun trattamento specifico.

### Trattamento del sovradosaggio da ketoprofene

Il paziente deve essere subito trasportato in un ospedale specializzato dove si possa effettuare un trattamento sintomatico. A causa delle caratteristiche di lento rilascio del medicinale, il ketoprofene continuerà ad essere assorbito fino a 16 ore dopo l'assunzione.

Può essere eseguita una lavanda gastrica o somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento del ketoprofene.

Non esiste un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo terapeutico: derivati dell'acido propionico: Codice ATC: M01AE53, associato ad un inibitore della pompa protonica.

Ketoprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo appartenente al gruppo propionico, derivato dell'acido arilcarbossilico.

Ha le seguenti proprietà:

- attività analgesica,
- attività antipiretica,
- attività antinfiammatoria,
- inibizione della funzione piastrinica.

Tutte queste proprietà sono dovute alla riduzione della sintesi delle prostaglandine causata dall'inibizione della via della ciclossigenasi.

Omeprazolo, un sostituto benzimidazolico, è un inibitore della pompa protonica gastrica, che inibisce direttamente e in maniera dose-dipendente l'enzima  $H^+,K^+$ -ATPasi, bloccando così la fase finale della produzione acida da parte delle cellule parietali gastriche. Inibisce sia la secrezione acida basale che stimolata, indipendentemente dal tipo di stimolo, aumentando il pH gastrico e riducendo il volume delle secrezioni acide gastriche. Possiede bassa affinità per gli altri recettori di membrana (come gli  $H_2$  per l'istamina, gli  $M_1$  muscarinici ed i recettori gastrinergici).

Omeprazolo è un profarmaco ed, essendo una base debole, si accumula nell'ambiente acido delle cellule parietali e diviene attivo solo dopo essere stato protonato. In ambiente acido (pH inferiore a 4) l'omeprazolo protonato è convertito nel suo metabolita attivo, omeprazolo sulfonamide, che si lega in maniera covalente alla pompa protonica. La durata dell'inibizione della secrezione acida è pertanto più lunga che il periodo durante il quale l'omeprazolo-base è presente nel plasma. Il grado di inibizione della secrezione acida è direttamente correlato all'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC), ma non alla concentrazione plasmatica ad un dato tempo.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Axorid comprende una formulazione a rilascio modificato di ketoprofene e una formulazione gastroresistente di omeprazolo, entrambe idonee per un regime posologico di una volta al giorno.

I profili farmacocinetici di ketoprofene e omeprazolo nella preparazione Axorid sono compatibili con quelli di ketoprofene e omeprazolo somministrati separatamente.

## ***Ketoprofene***

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale, ketoprofene è quasi completamente assorbito dal tratto intestinale ma subisce l'effetto di primo passaggio.

La massima concentrazione plasmatica, di circa 4.5 µg/ml, è raggiunta dopo 6 ore dalla somministrazione di una dose di 200 mg; livelli si possono riscontrare fino alla 24<sup>a</sup> ora. La sostanza non si accumula dopo ripetute somministrazioni.

Il grado di assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo.

### *Distribuzione*

Ketoprofene formulazione a rilascio modificato crea una continua, regolare emissione di ketoprofene.

Ketoprofene è per il 99 % legato alle proteine plasmatiche.

Ketoprofene si diffonde nel liquido sinoviale, dove sono stati riscontrati livelli più alti rispetto alle concentrazioni sieriche a più di 4 ore dalla somministrazione orale.

Attraversa la barriera placentare.

### *Metabolismo*

Due processi sono coinvolti nella biotrasformazione del ketoprofene: uno meno rilevante (idrossilazione) e l'altro largamente predominante (coniugazione con acido glucuronico).

Meno dell'1% della dose di ketoprofene somministrata si ritrova immodificata nelle urine, mentre il metabolita glucuronide è pari a circa il 65-75 %.

### *Eliminazione*

Il farmaco è escreto sotto forma di metaboliti essenzialmente per via renale. L'escrezione è rapida, circa il 50% della dose somministrata è eliminata nelle prime 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. La formulazione a rilascio modificato non altera il processo di eliminazione per via renale.

L'emivita, di eliminazione è di circa 7 ore.

Nei 5 giorni dopo somministrazione orale dal 75 al 90% della dose è escreta per via renale e dall'1 al 8% con le feci.

### *Pazienti a rischio*

L'eliminazione del ketoprofene è diminuita negli anziani e l'emivita prolungata.

L'emivita in pazienti con insufficienza renale aumenta proporzionalmente alla gravità dell'insufficienza (vedere paragrafo 4.2).

## ***Omeprazolo***

### *Assorbimento e Distribuzione*

L'omeprazolo è un acido debole in formulazione in granuli gastroresistenti. L'assorbimento avviene nel piccolo intestino con un picco di concentrazione plasmatica di omeprazolo tra 1 e

3 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è attorno al 30-40% alla dose di 20-40 mg. Il volume di distribuzione di omeprazolo è relativamente basso (0.3 l/kg) e corrisponde al comparto extracellulare ed è legato alle proteine per circa il 95%.

Dopo somministrazione endovenosa di 40 mg di omeprazolo per 5 giorni, la biodisponibilità assoluta aumenta di circa il 50%; questo può essere spiegato con la diminuzione della clearance epatica dovuta alla saturazione dell'enzima CYP2C19.

#### *Assunzione con il cibo*

L'assunzione con il cibo ritarda l'assorbimento di omeprazolo con un più basso picco di concentrazione, ma senza effetti sulla biodisponibilità.

*Metabolismo* Omeprazolo è completamente metabolizzato, soprattutto nel fegato, tramite l'enzima CYP 2C19. Una piccola percentuale di pazienti ha un deficit dell'enzima CYP2C19 e presenta una ridotta percentuale di eliminazione di omeprazolo. I metaboliti sulfone, sulfide e idrossi-omeprazolo sono stati rilevati nel plasma, ma non hanno alcuna efficacia sulla secrezione acida.

Circa il 20% del dose somministrata è escreta con le feci ed il rimanente 80% con le urine sotto forma di metaboliti (soprattutto idrossi-omeprazolo ed il corrispondente acido carbossilico).

#### *Eliminazione*

L'emivita plasmatica è di circa 40 minuti e la clearance totale plasmatica tra 0.3 e 0.6 l/min. In una piccola percentuale di pazienti (metabolizzatori lenti di CYP 2 C19 ) è stata osservata una riduzione della percentuale di eliminazione di omeprazolo. In questi casi, l'emivita di eliminazione può essere di circa 3 volte superiore al valore normale e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) può aumentare fino a 10 volte.

#### *Farmacocinetica negli anziani*

La biodisponibilità dell' omeprazolo è leggermente aumentata negli anziani e la percentuale di eliminazione è lievemente diminuita, ma i singoli valori sono simili a quelli dei giovani volontari sani e non vi sono indicazioni alcune che gli anziani, alle dosi terapeutiche di omeprazolo, abbiano una maggior rischio di reazioni avverse.

#### *Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale, la cinetica di omeprazolo si è dimostrata molto simile a quelle dei volontari sani. Poiché l'eliminazione renale è la più importante via di eliminazione per i metaboliti di omeprazolo, la percentuale di eliminazione è ridotta in proporzione al grado di riduzione della funzionalità renale.

#### *Farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica*

Nei pazienti con patologia epatica cronica la clearance di omeprazolo è ridotta e l'emivita plasmatica può aumentare fino a circa 3 ore. La biodisponibilità può essere maggiore del 90%. 20 mg di omeprazolo una volta al giorno per 4 settimane sono stati ben tollerati e non è stato osservato accumulo di omeprazolo o dei suoi metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono disponibili dati preclinici sull'associazione dei principi attivi.

### ***Ketoprofene***

In molti test di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* il ketoprofene non ha mostrato effetti significativi.

Esperimenti a lungo termine in ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di potenziale cancerogeno per ketoprofene

Esperimenti in diverse specie animali non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni per ketoprofene.

Dal dosaggio di 6 mg/kg/die, il ketoprofene ha mostrato di compromettere, in ratti femmine, l'impianto e la fertilità.

### ***Omeprazolo***

Dati preclinici non hanno mostrato particolari rischi per l'uomo in studi di tossicità a dosi ripetute, effetti tossici sulla riproduzione o genotossicità. In studi sull'aspettativa di vita, in ratti trattati con omeprazolo o sottoposti a fundectomia parziale, sono stati osservati iperplasia delle cellule gastriche enterocromaffini e carcinoidi. Queste alterazioni sono il risultato della persistente ipergastrinemia secondaria ad inibizione acida.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Una capsula contiene:

Saccarosio,

Amido di mais,

Ipromellosa,

Dimeticone emulsione (contenente propil-p-idrossibenzoato (E216), metil-p-idrossibenzoato (E218), acido sorbico, sodio benzoato, polisorbato 20, octilfenossi polietossi etanolo e glicole propilenico)

Polisorbato 80

Mannitolo

Diacetilato monogliceride

Talco

Acido Metacrilico - etile acrilato copolimero (1:1) dispersione 30%

Poliacrilato dispersione 30%

Ammonio metacrilato copolimero tipo A

Ammonio metacrilato copolimero tipo B

Trietile citrato

Macrogolgliceridi stearici

Silice colloidale anidra

#### Rivestimento della capsula:

Axorid 100 mg/20 mg:



Ossido di ferro giallo (E 172)  
Titanio diossido (E 171)  
Gelatina

Axorid 150 mg/20 mg:  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Titanio diossido (E 171)  
Gelatina

Axorid 200 mg/20 mg:  
Titanio diossido (E 171)  
Gelatina

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

## **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di polietilene con tappo a vite antimanomissione in polipropilene contenente gel di silice come essiccante, contenuti in scatole di cartone.  
Confezioni: 10, 28 o 30 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MEDA PHARMA S.P.A  
Viale Brenta 18, 20139 Milano

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

AIC n. 039148 061 - "200 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 30 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148 046 - 150 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 30 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148 022 - 100 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 30 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148 059 - 200 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 28 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148 034 - 150 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 28 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148 010 - 100 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 28 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148097 - "200 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 10 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148085 - 150 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 10 CAPSULE IN FLACONE PE

AIC n. 039148073 - 100 MG/20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 10 CAPSULE IN FLACONE PE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

20/07/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2012