



## Orudis

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](mailto:info@ambimed-group.com) al fine di provvedere alla pronta rimozione.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**ORUDIS 50 mg capsule rigide**

**ORUDIS 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

***ORUDIS 50 mg capsule rigide***

Una capsula contiene 50 mg di ketoprofene.

Eccipiente con effetti noti: lattosio 93 mg.

***ORUDIS 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato***

Una capsula contiene 200 mg di ketoprofene.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio fino a 52,62 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule rigide a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Orudis 50 mg capsule rigide è indicato nel trattamento di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

Orudis 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrite, della spondilite anchilosante, delle manifestazioni acute articolari e periarticolari (borsite, capsulite, sinovite, tendinite); della spondilite cervicale, del dolore in sede lombare (strappi, lombaggine, sciatica, fibrosite), delle sindromi dolorose muscolo-scheletriche e della dismenorrea.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Capsule rigide: la dose è di 150-200 mg al giorno ( pari a 3 - 4 capsule al giorno) ripartite ai pasti;

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

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg,

valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere anche paragrafo 4.4).

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

### ***Popolazioni particolari***

#### ***Pazienti con insufficienza renale ed anziani***

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

#### ***Pazienti con insufficienza epatica***

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

#### ***Popolazione pediatrica***

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

## **4.3 Controindicazioni**

Orudis è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8).

Orudis è controindicato anche nei seguenti casi:

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

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

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

Le capsule di Orudis 50 mg contengono **lattosio**; i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Orudis capsule a rilascio prolungato contiene **saccarosio**: i pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di

sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### Avvertenze

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

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

### *Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione:*

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

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

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

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

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

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

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

### *Anziani:*

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

### *Reazioni cutanee:*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi di 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. Orudis deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### Precauzioni

#### *Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:*

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

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

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

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

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

E' stato riportato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e ictus) nei pazienti trattati per il dolore perioperatorio con FANS nel contesto di un intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

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

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

#### *Infezioni*

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

#### *Patologie respiratorie:*

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

particolare in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

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

*Disturbi visivi:*

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

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

##### **ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE**

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

Anticoagulanti: aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

- eparina;
- antagonisti della vitamina K (come warfarin);
- inibitori dell'aggregazione piastrinica (come ticlopidina e clopidogrel);
- inibitori della trombina (come dabigatran);
- inibitori diretti del fattore Xa (come apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere seguiti attentamente

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

Metotrexate a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexate, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/ settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexate dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexate. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexate, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

##### **ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA**

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim): il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio di iperpotassiemia è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

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

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

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Orudis in concomitanza con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, vi è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

**ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE**

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

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

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

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

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

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

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

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

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Orudis deve essere utilizzato solamente in caso di necessità. Se Orudis è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle 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.

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

#### Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.

Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastrite

Raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite

Non nota: esacerbazione di coliti e del morbo di Crohn, perforazione o emorragia

gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), pancreatite, melena, ematemesi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rash, prurito

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

Raro: attacchi d'asma,

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

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

Raro: parestesia

Non nota: meningite asettica, convulsioni, disgeusia.

Patologia dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedi paragrafo 4.4).

Patologia dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie epatobiliari:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia dovuta a sanguinamento, leucopenia

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

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock).

Disturbi psichiatrici:

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

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: edema, affaticamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

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

Esami diagnostici:

Raro: aumento ponderale

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

Poiché Orudis capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione a somministrazione regolata è plausibile ritenere che il ketoprofene continui ad essere assorbito per 16 ore a partire dal momento dell'assunzione.

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

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

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

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioide in cui sono coinvolte strutture sovraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Orudis capsule rigide a rilascio prolungato è una preparazione di ketoprofene a cessione controllata in funzione del pH, concepita per una sola somministrazione al giorno della dose terapeutica richiesta.

### Assorbimento

Ketoprofene viene assorbito in modo rapido e completo dal tratto gastrointestinale. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti entro 60 – 90 minuti dalla somministrazione orale (45 – 60 minuti dopo somministrazione rettale).

Se somministrato con il cibo, il tasso di assorbimento viene ridotto così da avere picchi di concentrazione plasmatica ridotti e ritardati (C<sub>max</sub>); tuttavia la biodisponibilità totale non risulta alterata.

Con le capsule rigide a rilascio prolungato il picco della concentrazione plasmatica si verifica dopo 6-8 ore. Con la somministrazione di questa formulazione con cibi ad alto contenuto calorico è stata osservata una riduzione del 13% della biodisponibilità.

### Distribuzione

Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 99%.

Ketoprofene si diffonde al liquido sinoviale ed ai tessuti intraarticolari, capsulari, sinoviali e tendinei. Ketoprofene attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. L'emivita di eliminazione plasmatici è di circa 2 ore. Il volume di distribuzione è di circa 7 L.

Formulazione a rilascio prolungato: dopo il raggiungimento del plateau (quinta e dodicesima ora), i livelli di ketoprofene si riducono con emivita apparente di 3-4 ore. Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute.

### Biotrasformazione

La biotrasformazione di ketoprofene è caratterizzata da due vie principali, idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico, di cui la seconda rappresenta la via principale nell'uomo. L'escrezione in forma immodificata è minima (meno dell'1%). Quasi tutto il farmaco viene

eliminato nelle urine in forma immodificata, il 65 – 85% della dose somministrata viene glucuronizzato.

#### Escrezione

Il 50% della dose viene escreto nelle urine entro 6 ore dalla somministrazione. Entro 5 giorni dalla somministrazione circa il 75% - 90% della dose viene escreto principalmente nelle urine. L'eliminazione fecale è minima (1 a 8%).

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti anziani*

L'assorbimento del ketoprofene non viene modificato; vi è un allungamento dell'emivita (3 ore) e una riduzione della clearance renale e plasmatica.

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Si verificano una riduzione della clearance renale e plasmatica ed un aumento dell'emivita correlate alla gravità dell'insufficienza renale.

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

Non vi sono cambiamenti significativi nella clearance plasmatica ed emivita di eliminazione. Tuttavia la frazione libera è all'incirca raddoppiata.

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

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico del ketoprofene. La DL<sub>50</sub> nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ORUDIS 50 mg capsule rigide

Magnesio stearato, **lattosio**.

*Componenti dell'involucro:* ossido di ferro giallo (E172), titanio diossido (E171), gelatina.

#### ORUDIS 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Zucchero sfere (**saccarosio**, amido di mais), silice colloidale, gomma lacca, etilcellulosa, talco.

*Componenti dell'involucro:* eritrosina (E127), titanio diossido (E171), gelatina.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna segnalata.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

ORUDIS 50 mg capsule rigide

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

ORUDIS 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio /PVC

“50 mg capsule rigide” 30 capsule

“200 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 30 capsule

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50 mg capsule rigide - 30 cps: A.I.C. n. 023183027

200 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 cps: A.I.C. n. 023183193

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

Data della prima autorizzazione:

capsule rigide 15 Febbraio 1979

capsule rigide a rilascio prolungato 19 Giugno 1998

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORUDIS 100 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una supposta contiene 100 mg di ketoprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta - osteoartrosi a varia localizzazione - sciatalgie, radicoliti, mialgie - borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti - contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari - flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti - affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

2 supposte al giorno.

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

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

#### ***Popolazioni particolari***

##### *Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani*

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

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### **Popolazione pediatrica**

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

### 4.3 Controindicazioni

Orudis è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Orudis è controindicato anche nei seguenti casi:

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

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

Le supposte di ketoprofene sono controindicate in caso di proctite, proctorragia. Non devono essere somministrate a pazienti con disturbi emorroidali o altre lesioni locali in atto o presenti nell'anamnesi recente.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Avvertenze

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

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione:

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e

anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

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

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

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

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

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

#### *Reazioni cutanee:*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi di 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. Orudis deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Precauzioni

##### *Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:*

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

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

##### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

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

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

E' stato riportato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e ictus) nei pazienti trattati per il dolore perioperatorio con FANS nel contesto di un intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

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

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

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

In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

#### *Infezioni*

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

#### *Patologie respiratorie:*

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

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

#### *Disturbi visivi:*

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

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

### **ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE**

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

Anticoagulanti: aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

- eparina;
- antagonisti della vitamina K (come warfarin);
- inibitori dell'aggregazione piastrinica (come ticlopidina e clopidogrel);
- inibitori della trombina (come dabigatran);
- inibitori diretti del fattore Xa (come apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i pazienti devono essere seguiti attentamente (vedere paragrafo 4.4)

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

Metotrexate a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexate, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/ settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexate dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexate. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexate, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

#### ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim): il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio di iperpotassiemia è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

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

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

#### ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore

deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Orudis in concomitanza con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, vi è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

#### ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

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

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

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

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

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

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

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

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

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Orudis deve essere utilizzato solamente in caso di necessità. Se Orudis è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle 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.

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Comune: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.

Non comune: stipsi, diarrea, flatulenza, gastriti

Raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rash, prurito

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

#### Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche:

Raro: attacchi d'asma,

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

#### Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

Raro: parestesia

Non nota: meningite asettica, convulsioni, disgeusia

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedi paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie epatobiliari:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia dovuta a sanguinamento, leucopenia.

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

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock).

Disturbi psichiatrici:

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

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: edema, affaticamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

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

Esami diagnostici:

Raro: aumento ponderale

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

Con l'uso delle supposte possono manifestarsi disturbi locali (bruciori, tenesmo) e diminuzione della consistenza delle feci.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica: Antiinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03 (uso sistemico).*

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

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

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

È infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioide in cui sono coinvolte strutture sovraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Orudis è molto elevato. Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 mcg/ml.

### Distribuzione

Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 99%.

Ketoprofene si diffonde al liquido sinoviale ed ai tessuti intraarticolari, capsulari, sinoviali e tendinei. Ketoprofene attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 2 ore. Il volume di distribuzione è di circa 7 L.

### Biotrasformazione

La biotrasformazione di ketoprofene è caratterizzata da due vie principali, idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico, di cui la seconda rappresenta la via principale nell'uomo. L'escrezione in forma immodificata è minima (meno dell'1%). Quasi tutto il farmaco viene eliminato nelle urine in forma immodificata, il 65 – 85% della dose somministrata viene glucuronizzato.

### Escrezione

Il 50% della dose viene escreto nelle urine entro 6 ore dalla somministrazione. Entro 5 giorni dalla somministrazione circa il 75% - 90% della dose viene escreto principalmente nelle urine. L'eliminazione fecale è minima (1 a 8%)

### Popolazioni particolari

#### *Pazienti anziani*

L'assorbimento del ketoprofene non viene modificato; vi è un allungamento dell'emivita (3 ore) e una riduzione della clearance renale e plasmatica.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Si verificano una riduzione della clearance renale e plasmatica ed un aumento dell'emivita correlate alla gravità dell'insufficienza renale.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Non vi sono cambiamenti significativi nella clearance plasmatica ed emivita di eliminazione. Tuttavia la frazione libera è all'incirca raddoppiata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di Orudis. La DL<sub>50</sub> nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Una supposta contiene:

lidocaina cloridrato, gliceridi semisintetici

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

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

*Supporte:* alveoli di PVC - confezione di 10 supporte

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Orudis 100 mg supporte, 10 supporte: A.I.C. n. 023183041

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

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 1979

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORUDIS 100mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala di soluzione iniettabile contiene 100 mg di ketoprofene.

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico 50 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

50/100 mg 1 - 2 volte al giorno.

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

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

#### **Popolazioni particolari**

*Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani*

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

*Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### **Popolazione pediatrica**

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

#### 4.3 Controindicazioni

Orudis è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Orudis è controindicato anche nei seguenti casi:

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

Orudis è controindicato in caso di emorragie cerebrovascolari o di qualsiasi altro sanguinamento in corso.

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

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

##### Avvertenze

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

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

##### Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione:

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

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

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

trattamento.

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

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso corporeo.

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

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

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

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

#### *Reazioni cutanee:*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi di 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. Orudis deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

ORUDIS 100mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 50 mg di **alcol benzilico** per fiala da 2 ml. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età. Non deve essere somministrato ai bambini prematuri o a neonati.

#### Precauzioni

##### *Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:*

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

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche, si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine.

##### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

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

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

E' stato riportato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e ictus) nei pazienti trattati per il dolore perioperatorio con FANS nel contesto di un intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

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

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

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

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

#### *Infezioni*

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

#### *Patologie respiratorie:*

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

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

#### *Disturbi visivi:*

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

La soluzione è per esclusivo uso intramuscolare e non deve essere iniettata endovena.

La forma iniettabile di ORUDIS non può essere considerata un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegata sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale che, pur dando qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini a indurre reazioni gravi. Si raccomanda che un eventuale impiego di Orudis per uso intramuscolare per periodi prolungati avvenga solo negli ospedali e case di cura, sotto il controllo del medico.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### **ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE**

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

Anticoagulanti: aumento del rischio di sanguinamento.

- eparina;
- antagonisti della vitamina K (come warfarin);
- inibitori dell'aggregazione piastrinica (come ticlopidina e clopidogrel);
- inibitori della trombina (come dabigatran);
- inibitori diretti del fattore Xa (come apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti.

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

Metotrexate a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexate, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/ settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexate dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexate. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexate, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

#### ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia:

alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza. Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

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

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

In pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la cosomministrazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Orudis in concomitanza con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, vi è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

#### ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

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

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

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

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

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

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

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

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

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle

prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita 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 della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Orudis deve essere utilizzato solamente in caso di necessità. Se Orudis è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle 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.

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Classificazione delle frequenze attese: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie gastrointestinali:

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Comuni: dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito.

Non comuni: costipazione, diarrea, flatulenza, gastriti.

Raro: stomatiti ulcerative, ulcere peptiche, colite.

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: rash, prurito.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: asma

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

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza

Raro: parestesie

Non nota: meningite asettica, convulsioni, alterazione del gusto.

Disturbi psichiatrici:

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

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: tinnito.

Patologie renali e urinarie:

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

Ritenzione idrica o di sodio con possibile comparsa di edemi, danno renale d'organo che può portare ad insufficienza renale acuta. Sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e necrosi papillare renale.

#### Patologie epatobiliari:

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia emorragica, leucopenia

Non nota: trombocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, insufficienza midollare.

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso shock).

#### Patologie cardiache:

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

#### Patologie vascolari:

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

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: edema

Non nota: Reazioni nella sede d'iniezione, inclusa *Embolia cutis medicamentosa* (sindrome di Nicolau).

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iponatremia, iperpotassemia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Esami diagnostici:

Raro: aumento ponderale.

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.4 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica: Antiinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03.*

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

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

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

È infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioide in cui sono coinvolte strutture sovraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

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

### 5.5 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Orudis è molto elevato. Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 mcg/ml.

#### Distribuzione

Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 99%.

Ketoprofene si diffonde al liquido sinoviale ed ai tessuti intraarticolari, capsulari, sinoviali e tendinei. Ketoprofene attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 2 ore. Il volume di distribuzione è di circa 7 L.

#### Biotrasformazione

La biotrasformazione di ketoprofene è caratterizzata da due vie principali, idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico, di cui la seconda rappresenta la via principale nell'uomo. L'escrezione in forma immodificata è minima (meno dell'1%). Quasi tutto il farmaco viene eliminato nelle urine in forma immodificata, il 65 - 85% della dose somministrata viene glucuronizzato.

#### Escrezione

Il 50% della dose viene escreto nelle urine entro 6 ore dalla somministrazione. Entro 5 giorni dalla somministrazione circa il 75% - 90% della dose viene escreto principalmente nelle urine. L'eliminazione fecale è minima (1 a 8%).

### Popolazioni particolari

*Pazienti anziani*

L'assorbimento del ketoprofene non viene modificato; vi è un allungamento dell'emivita (3 ore) e una riduzione della clearance renale e plasmatica.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Si verificano una riduzione della clearance renale e plasmatica ed un aumento dell'emivita correlate alla gravità dell'insufficienza renale.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Non vi sono cambiamenti significativi nella clearance plasmatica ed emivita di eliminazione. Tuttavia la frazione libera è all'incirca raddoppiata.

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

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di Orudis. La DL<sub>50</sub> nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Una fiala di soluzione contiene: arginina, alcool benzilico, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione iniettabile non va mescolata a solventi aventi pH acido, quali, ad esempio, le soluzioni contenenti lidocaina.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Fiale di vetro giallo – confezione 6 fiale da 2 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Aprire le fiale secondo l'apposita linea di prerottura.

La soluzione deve essere impiegata immediatamente e l'iniezione deve essere eseguita secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

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

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 023183205

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

Data della prima autorizzazione: 29 Novembre 1999

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORUDIS 5% gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono 5 g di Ketoprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore locale di natura reumatica, traumatica a livello dei muscoli, delle articolazioni, dei tendini e dei legamenti; ad esempio traumi da sport.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: il gel deve essere applicato sulla parte dolente o infiammata da due a tre volte al giorno. La quantità di gel deve essere dosata in modo da coprire la zona dolente. La durata di trattamento non deve superare 1 settimana.

Massaggiare il gel sulla cute per qualche minuto. Si raccomanda di lavare le mani dopo l'applicazione.

#### 4.3 Controindicazioni

Orudis gel è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione
- Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma e rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS
- 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.
- Applicazione su alterazioni patologiche della pelle come eczema o acne; su cute infetta o su ferite aperte
- Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il gel deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati episodi isolati di reazioni avverse sistemiche relative ad affezioni renali.

Il gel non deve essere utilizzato con bendaggi occlusivi.

Il gel non deve venire a contatto con le membrane mucose e con gli occhi.

In caso di comparsa di arrossamento il trattamento deve essere interrotto.

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

(l'octocrilene è un eccipiente presente in diversi prodotti cosmetici e per l'igiene personale come shampoo, dopobarba, gel doccia e bagno, creme per la pelle, rossetti, creme anti-invecchiamento, struccanti, spray per capelli, utilizzato per prevenire la loro fotodegradazione).

Al fine di evitare rischi 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 superare la durata del trattamento raccomandata a causa del rischio di sviluppo di dermatite da contatto e aumento delle reazioni di fotosensibilità nel tempo.

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio di allergia all'aspirina e/o ai FANS più alto rispetto al resto della popolazione.

**Bambini** : la sicurezza e l'efficacia del ketoprofene in gel nei bambini non sono state stabilite.

Orudis 5% gel contiene paraidrossibenzoati quindi può provocare reazioni allergiche (anche ritardate). Il medicinale contiene, inoltre, glicole propilenico, che può causare irritazione cutanea.

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

Sono improbabili interazioni poichè le concentrazioni nel siero dopo somministrazione topica sono basse.

È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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

##### *Gravidanza*

##### Durante il primo e il secondo trimestre

In gravidanza la sicurezza del Ketoprofene non è stata valutata, pertanto l'uso di 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 prostaglandin- sintetasi, incluso il Ketoprofene, possono causare tossicità cardiopolmonare e renale nel feto.

Al termine della gravidanza si può verificare un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre che nel bambino.

Pertanto il Ketoprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

##### *Allattamento*

Non sono disponibili dati sulla escrezione di Ketoprofene nel latte materno. Il Ketoprofene non è raccomandato nelle donne che allattano.

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento, Orudis 5% gel deve essere usato solo dopo aver consultato il medico e aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel proprio caso.

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

Nessuno noto.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Viene utilizzata la seguente convenzione di frequenza delle CIOMS: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### Disturbi del sistema immunitario

*Non nota:* 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.

*Raro:* Reazioni dermatologiche: fotosensibilizzazione e orticaria. Si sono verificati raramente casi di reazioni avverse più gravi, come eczema bolloso o flittenuolare, che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate.

*Non nota:* dermatite bollosa.

### Patologie renali ed urinarie

*Molto raro:* Casi di peggioramento di una preesistente insufficienza renale.

Sono stati riportati anche isolati casi di reazioni avverse di tipo sistemico come disturbi renali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

## **4.9 Sovradosaggio**

È improbabile un sovradosaggio per somministrazione topica. Se ingerito accidentalmente, il gel può causare effetti indesiderati sistemici secondo la quantità ingerita. Tuttavia, nel caso in cui ciò avvenga, il trattamento sarà di tipo sintomatico e di supporto come nei casi di sovradosaggio di antiflogistici per uso orale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori non steroidei per uso topico;

*codice ATC: M02AA10.*

Orudis gel contiene Ketoprofene, un derivato dell'acido fenil-propionico di natura non steroidea con proprietà analgesiche ed antiinfiammatorie.

L'esatto meccanismo dell'azione antiinfiammatoria del Ketoprofene non è noto. Il Ketoprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine e l'aggregazione delle piastrine.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazioni percutanee ripetute di Orudis gel, i livelli plasmatici erano circa 60 volte più bassi di quelli ottenuti dopo una dose singola orale di ketoprofene.

Nell'area interessata i livelli tissutali avevano simile intervallo di concentrazione sia in caso di trattamento con gel che per uso orale, ma con l'uso di gel la variabilità interindividuale è più elevata.

La biodisponibilità del ketoprofene dopo somministrazione topica è stata stimata essere circa il 5% del livello ottenuto per somministrazione orale, sulla base dei dati di escrezione urinaria.

Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 99%.

Il ketoprofene è escreto per via renale, principalmente in forma glucuro-coniugata.

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

Non ci sono dati preclinici di rilievo per il medico prescrittore oltre a quelli già inclusi in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrossido, glicole propilenico, alcool etilico 95°, idrossietilcellulosa, metile-para-idrossibenzoato, profumo, glicole dietilenico monoetilere, polietilenglicole glicerol ossistearato, acido citrico anidro, acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Tubo in alluminio rivestito internamente con vernice di epossifenolo policondensato.

“Orudis 5% gel” tubo da 30 g

“Orudis 5% gel” tubo da 50 g

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Chiudere bene il tubo dopo l'uso.

Si raccomanda di lavare le mani dopo l'applicazione.

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

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“Orudis 5% gel” tubo da 30 g AIC n° 023183130

“Orudis 5% gel” tubo da 50 g AIC n° 023183142

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

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 1999

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**