

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORUDIS 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ketoprofeeni 100 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reumatoidiartriitti, juveniili nivelreuma, selkärankareuma, reuman degeneratiiviset muodot, pehmytosareuma, posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus-, turvotus- ja kiputilat, myös odontologiassa, kihti, migreeni, Reiterin tauti, primaarinen dysmenorrea, kuumeen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

Reumatoidiartriitti, juveniili nivelreuma, selkärankareuma, reuman degeneratiiviset muodot, pehmytosareuma, Reiterin tauti, kihti, posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat, myös odontologiassa.

Aikuiset: Tavallisesti 100 mg x 2/vrk, maksimiannos 200 mg vrk:ssa.

Lapset yli 50 kg: Aikuisten annostus.

Iäkkäät potilaat: (> 70 v.) varsinkin naiset, 100 mg/vrk.

Migreenin ehkäisy:

Aikuiset: 100–200 mg vrk:ssa

Lapset yli 50 kg: Aikuisten annostus.

Iäkkäät potilaat: (> 70 v.) varsinkin naiset, 100 mg/vrk.

Primaarinen dysmenorrea: 100–200 mg/vrk

Kuume:

Aikuiset: Tavallisesti 100 mg x 2/vrk

Lapset yli 50 kg: Aikuisten annostus.

Arthroosipotilaille suositellaan lääkityksen tauottamista oireiden mukaan, sillä jatkuvan anti-inflammatorisen lääkityksen on epäilty pahentavan kulumamuutoksia.

4.3 Vasta-aiheet

Ketoprofeenia ei pidä käyttää potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt yliherkkyysoireita ketoprofeenille, asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille, kuten bronkospasmia, astma-kohtauksia, riniittiä, nokkosihottumaa tai muita allergisia reaktioita. Näillä potilailla on raportoitu esiintyneen vaikeita, harvoin hengenvaarallisia, anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8).

Ketoprofeenia ei pidä käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkkeiden käyttöön
- aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aikaisemmin todettu gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama
- vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta
- viimeinen raskauskolmannes
- verenvuototaipumus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jotkut epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketoprofeeni, erityisesti suurilla annoksilla, voi olla yhteydessä suureen riskiin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta vastaavasti kuin erällä muillakin NSAID-lääkkeillä (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Orudis-valmisteen samanaikaista käyttöä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääke) kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 selektiiviset salpaajat, on vältettävä.

Ei-toivottuja vaikutuksia voi minimoida käyttämällä mahdollisimman lyhyen aikaa pienintä vaikuttavaa annosta, jolla oireet saadaan hallintaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä NSAID-lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, erityisesti gastrointestinaaliverenvuoto ja puhkeama, jotka voivat johtaa kuolemaan, ovat yleisempiä (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurilla annoksilla käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) saattaa liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tiedot ketoprofeenin osalta ovat riittämättömät tällaisen riskin poissulkemiseksi.

Kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä myös ketoprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia/vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu lisääntyneitä eteisvärinärisiä.

Gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama

Gastrointestinaalista verenvuotoa, haavaumia tai puhkeamia, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu kaikilla NSAID-lääkkeillä, hoidon kaikissa vaiheissa, myös ilman ennalta varoitavia oireita tai aikaisemmin todettua vakavaa gastrointestinaalitapahtumaa.

Gastrointestinaalisten verenvuotojen, haavaumien ja puhkeamien riski on suurempi suurilla NSAID-lääkeannoksilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu haavauma, erityisesti silloin kun haavauma on komplisoitunut ja siihen liittyy verenvuotoa tai puhkeama (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito pitää aloittaa alimmalla annoksella. Yhdistelmähoitoa yhdessä suojaavien lääkeaineiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) kanssa tulee harkita näille potilaille, sekä myös potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista matalaa aspiriini-lääkitystä tai muuta lääkettä, joka lisää gastrointestinaalista riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on aikaisemmin todettu gastrointestinaalista toksisuutta, varsinkin iäkkäämpien potilaiden, pitäisi raportoida kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti gastrointestinaalisesta verenvuodosta), etenkin hoidon alkuvaiheessa. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti haavauma- ja verenvuotoriskiä lisäävää lääkitystä, kuten kortikosteroideja, veren hyytymistä ehkäisevää lääkitystä, kuten varfariinia, serotoniinin takaisinoton estäjiä, verihiutaleisiin vaikuttavia aineita, kuten aspiriinia, tiklopidiinia ja klopido greelia, tai nikorandiilia, on kehoitettava varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

Kun gastrointestinaalista verenvuotoa tai haavaumia esiintyy potilailla, jotka saavat Orudis-valmistetta, hoito on keskeytettävä.

NSAID-lääkkeitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu jokin gastrointestinaalinen sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska potilaan tila voi pahentua (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus henkeä uhkaavia ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaiden riski saada näitä reaktioita on suurin hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä reaktioista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Orudis-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Ketoprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu toistopunoittumatapauksia. Ketoprofeenihoitoa ei saa aloittaa uudelleen, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt ketoprofeeniin liittyvää toistopunoittumaa.

Astmapotilailla, joiden astmaan liittyy kroonista rinittiä/sinuiittia ja/tai nenäpolypoosia, on suurempi allergiariski asetyylisalisylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille kuin muulla väestöllä. Ketoprofeenin anto voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmia, erityisesti potilaille, jotka ovat yliherkkiä asetyylisalisylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Ketoprofeenia ei pidä antaa alle 20 kg:n painoisille lapsille, koska ketoprofeenin käytöstä näille potilaille ei ole riittävästi tietoa.

Hoidon alussa munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, kirroosi tai nefroosi, hän saa diureettihoitoa tai hänellä on krooninen munuaisten vajaatoiminta, erityisesti jos potilas on iäkäs. Näillä potilailla ketoprofeenin anto voi aiheuttaa prostaglandiinin estymisestä johtuvan munuaisten verenkierron heikkenemisen, ja seurauksena voi olla munuaisten vajaatoiminta.

Infektioiden oireiden peittyminen

Orudis voi peittää infektioiden oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä ja infektion hoitotulos voi huonontua. Tätä on todettu bakteeriperäisen avohoitokeuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun Orudis-valmistetta käytetään kuumeen alentamiseen tai kivun lievittämiseen infektio tautien yhteydessä, on suositeltavaa seurata infektion tilannetta. Jos potilas ei ole sairaalahoitossa, hänen on otettava yhteys lääkäriin, jos oireet pitkittyvät

tai pahenevat.

Jos potilaan maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavat tai potilaalla on anamneesissa maksasairaus, transaminaasiarvoja on seurattava säännöllisesti, etenkin pitkäaikaishoidossa. Ketoprofeenin yhteydessä on kuvattu harvoin keltaisuutta ja maksatulehdusta.

Jos esiintyy näköhäiriöitä kuten näön sumentumista, hoito on keskeytettävä.

Hyperkalemiaa voi ilmetä erityisesti potilaille, joilla on diabetes, munuaisten vajaatoiminta ja/tai samanaikainen kaliumia säästävä lääkitys (ks. kohta 4.5). Tällöin veren kaliumpitoisuuksia täytyy seurata säännöllisesti.

Ketoprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ketoprofeenihoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi–galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidien ja ketoprofeenin yhteiskäyttö ei muuta ketoprofeenin farmakokinetiikkaa eikä aiheuta muutoksia annostukseen. Samanaikaisesti annetulla sukralfaatilla ei myöskään ole merkittävää vaikutusta ketoprofeenin biologiseen hyötyosuuteen.

Yhteiskäyttöä ei suositella seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Ketoprofeenia ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (mukaan lukien selektiiviset COX-2 estäjät), myös suuret salisylaattiannokset: gastrointestinaalihaavaumien ja -vuotojen riskin lisääntyminen.

Antikoagulantit

NSAID-lääkkeet voivat lisätä antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta ja siten lisätä verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4):

- hepariini
- K-vitamiiniantagonistit (kuten varfariini)
- verihiutaleiden aggregaation estäjät (kuten tiklopidi ja klopidogreeli)
- trombiinin estäjät (kuten dabigatraani)
- hyytymistekijä Xa:n suorat estäjät (kuten apiksabaani, rivaroksabaani ja edoksabaani).

Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, potilasta on seurattava huolellisesti myös laboratorionkokein (vuotoaika).

Antitromboottiset aineet: lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Litium:

Litiumin pitoisuudet plasmassa saattavat joskus kohota toksiselle tasolle johtuen litiumin alentuneesta erittymisestä munuaisten kautta. Tarvittaessa litiumin pitoisuuksia plasmassa tulee tarkoin seurata ja annosta tulee tarvittaessa säätää tulehduskipulääkityksen aikana ja sen päättymisen jälkeen.

Metotreksaatti, annos > 15 mg viikossa:

Lisääntynyt hematologisen toksisuuden riski, joka mahdollisesti liittyy proteiineihin sitoutuneen metotreksaatin vapautumisesta ja alentuneesta munuaispuhdistumasta.

Varovaisuutta on noudatettava seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä:

Kortikosteroidit: lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma (ks. kohta 4.4).

Pentoksifylliini: lisääntynyt vuotoriski. Potilaan kliinistä tilaa ja vuotoaikaa on seurattava tiheästi.

ACE:n estäjät sekä angiotensiini II-antagonistit: ACE:n estäjän tai angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä korjautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän tai angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Diureetit:

Diureetteja käytävillä ja erityisesti nestevajauksesta kärsivillä diureetteja käytävillä potilailla on suurempi riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle johtuen prostaglandiinien inhibition aiheuttamasta munuaisten verenvirtauksen vähenemisestä. Näiden potilaiden pitää olla riittävästi nesteytettyjä ennen yhteiskäytön aloittamista ja heidän munuaistoimintaansa on seurattava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti, annos < 15 mg/viikko:

Yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana kokoverenkuvaa on seurattava viikoittain. Jos munuaistoiminnassa esiintyy muutoksia tai potilas on iäkäs, seuranta on tihennettävä.

Tenofoviiri:

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi lisätä munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Nikorandiili:

Potilailla, joilla on samanaikainen nikorandiililääkitys, on lisääntynyt riski saada vaikeita gastrointestinaalisia komplikaatioita kuten haavauma, puhkeama tai verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Sydänglykosidit:

Farmakokineettistä yhteisvaikutusta ketoprofeenin ja digoksiinin välillä ei ole voitu osoittaa. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan erityisesti hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita, koska NSAID-lääkkeet voivat heikentää munuaisten toimintaa ja sydänglykosidien munuaispuhdistumaa.

Yhteiskäytössä huomioitava:

Verenpainelääkkeet (beetasalpaajat, ACE:n estäjät, diureetit):

Verenpainelääkkeiden teho saattaa heiketä (tulehduskipulääkkeet estävät vasodilatoivien prostaglandiinien toimintaa).

Trombolyytit: lisääntynyt vuotoriski.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiariski: Tietyt lääkevalmisteet tai kokonaiset terapeutit luokat voivat edistää hyperkalemiaa, esimerkiksi kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini-II-reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariini (pienimolekyylinen tai fraktioimaton), siklosporiini, takrolimuusi ja trimetopriimi. Hyperkalemian ilmaantuminen voi johtua kofaktorien mukanaolosta. Hyperkalemiariski lisääntyy, kun edellä mainittuja lääkkeitä annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Probenesidi: ketoprofeenipitoisuuksien kohoaminen plasmassa. Probenesidi saattaa pienentää ketoprofeenin, samoin kuin sitoutumattoman ketoprofeenin kokonaispuhdistumaa. On ilmeistä, että

probenesidi syrjäyttää ketoprofeenin plasman proteiineista ja vähentää ketoprofeenin konjugoitumista glukuronidiksi.

Siklosporiini, takrolimuusi: lisääntynyt munuaistoksisuuden riski, etenkin iäkkäillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

20. raskausviikosta lähtien ketoprofeenin käyttö saattaa aiheuttaa lapsiveden niukkuutta, joka johtuu sikiön munuaisten toimintahäiriöstä. Tämä saattaa ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja korjaantuu yleensä, kun valmisteen käyttö lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen ahtautumista, kun valmistetta on käytetty toisella raskauskolmanneksella. Suurin osa tapauksista korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Tästä syystä ketoprofeenia ei pidä antaa ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää ketoprofeenia yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Antenataalista seuranta lapsiveden niukkuuden ja valtimotiehyen ahtautumisen varalta on harkittava, jos nainen altistuu ketoprofeenille usean päivän ajan raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Ketoprofeenin käyttö on lopetettava, jos lapsiveden niukkuutta tai valtimotiehyen ahtautumista todetaan.

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ketoprofeenia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ketoprofeenia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ketoprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ketoprofeenin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, joten ketoprofeenia ei suositella imettämisen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on varoitettava mahdollisesta uneliaisuudesta, huimauksesta ja kouristuksista. Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, hänen olisi vältettävä autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 15 %:lla potilaista esiintyy haittavaikutuksia.

Ruoansulatuselimistö: Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat mahalaukkuun ja suoleen liittyviä. Peptinen haava, puhkeama tai gastrointestinaalinen verenvuoto, joka voi olla hengenvaarallinen, voi esiintyä erityisesti iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatushäiriöitä, vatsakipua, veriulostetta, verioksennusta, haavaista suutulehdusta, koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen oton jälkeen. Vähemmän yleisesti on esiintynyt mahatulehdusta.

Trombosyyttiaggregaation estoa ja vuotoajan pitenemistä on raportoitu. Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) saattaa liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyyden luokittelu: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavia haittatapahtumia ketoprofeenille on raportoitu aikuisilla:

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Verenvuodon aiheuttama anemia	Agranulosytoosi, trombosytopenia, luuytimen vajaatoiminta, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien sokki)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hyponatremia, hyperkalemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Psyykkiset häiriöt				Masennus, hallusinaatiot, sekavuus, mielialan muutokset
Hermosto		Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Parestesia	Aseptinen meningiitti, kouristukset, makuhäiriöt, kierto huimaus
Silmät			Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	
Kuulo- ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän				Sydämen vajaatoiminnan

					vaikeutuminen, eteisvärinä
Verisuonisto					Hypertensio, vasodilataatio, vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma		Bronkospasmi (erityisesti potilailla, jotka ovat yliherkkiä asetyylisalisyylihapolle ja muille tulehduskipulääkkeille), riniitti
Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu	Ummetus, ripuli, ilmavaivat, gastriitti	Suutulehdus, peptiset haavaumat		Koliitin ja Crohnin taudin vaikeutumisen, ruoansulatuskanavan verenvuoto ja perforaatiot, jotka voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4), pankreatiitti
Maksa ja sappi			Hepatiitti, maksan transaminaasien kohoaminen, kohonneet seerumin bilirubiinitasot johtuen hepatiitista		
Iho		Ihottuma, kutina			Valoherkkyysreaktiot, hiustenlähtö, urtikaria, angioedeema, rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, toispunottuma
Munuaiset ja					Akuutti munuaisten

virtsatiet					vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefriittinen oireyhtymä, epänormaalit munuaistoiminnan testaustulokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus, väsymys			
Tutkimukset			Painonnousu		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on ilmoitettu enimmillään 2,5 g:n ketoprofeeniannoksilla. Useimmissa tapauksissa havaitut oireet ovat olleet hyvänlaatuisia ja rajoittuneet uneliaisuuteen, unisuuteen ja pahoinvointiin, oksennukseen ja epigastriumien kipuun. Lääkehiilen käytöstä ja mahahuuhtelusta on hyötyä vain heti yliannoksen ottamisen jälkeen.

Spesifistä antidoottia ketoprofeenin yliannostukseen ei ole. Epäiltäessä massiivista yliannostusta suositellaan mahahuuhtelua ja oireenmukaista tukihoidoa kuivumisen korjaamiseksi, virtsanerityksen seuraamiseksi ja mahdollisen asidoosin korjaamiseksi.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, lääkkeen poistamiseksi verenkierrosta voidaan käyttää hemodialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01AE03

Orudis on ei-steroidirakenteinen anti-inflammatorinen analgeetti. Orudis-valmisteen vaikuttavana aineena on ketoprofeeni, joka on kemialliselta rakenteeltaan 2-(3-bentsoyylifenyylillä) propionihappo. Ketoprofeeni on valkoinen, kiteinen yhdiste.

Ketoprofeenilla on voimakas ja nopeasti alkava anti-inflammatorinen, analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus.

Eläinfarmakologisista ja *in vitro* -tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että ketoprofeenin anti-inflammatorinen vaikutus perustuu paitsi reversiibeliin prostaglandiinisynteesin estoon, myös voimakkaaseen antibradykiniinivaikutukseen, biologisten membraanien, kuten lysosomaalisten kalvojen stabiloitumiseen ja protektioon sekä inflammaatiassa muodostuvien superoksidiradikaalien tuotannon vähenemiseen. Osa ketoprofeenin analgeettisista vaikutuksista välittyy sentraalisesti. Eläinfarmakologiset tutkimukset osoittavat, että ketoprofeeni on ekvivalentteina annoksina anti-inflammatorisilta ja analgeettisilta ominaisuuksiltaan yhtä tehokas kuin indometasiini, fenyylilibutatsoni ja muut tätä nykyä saatavilla olevat ei-steroidirakenteiset anti-inflammatoriset analgeetit. *In vitro* -

tutkimukset viittaavat myös siihen, että ketoprofeenilla > 3 mg/ml pitoisuuksina olisi jonkin verran estävää vaikutusta lipogenaasitien tuotteiden, leukotrieenien tuotantoon.

Kliinisissä tutkimuksissa dysmenorrea-potilailla on käynyt ilmi, että ketoprofeeni vähentää merkittävästi prostaglandiiniin määrää kuukautisveressä, samalla lannealueen ja alaselän kivut lievittyvät ja oksentelu ja ripuli lakkaavat. Ketoprofeenin anti-inflammatorinen ja analgeettinen vaikutus on osoitettu useissa vertailevissa, avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa nivelreumaa ja nivelrikkoa sairastavilla potilailla. Nivelrustonäytteet ja *in vitro* -kondrosyyttitutkimukset viittaavat siihen, ettei ketoprofeeni kiihdytä eikä estä kondrosyyttien synteesiaktiivisuutta.

Ketoprofeenin analgeettinen teho on osoitettu hampaanpoiston tai ienleikkausten yhteydessä. Tällöin ketoprofeeni on ollut yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin aspiriini kudosturvotusta ehkäiseviltä ja analgeettisilta ominaisuuksiltaan. Ketoprofeenin nopeasti esiin tuleva analgeettinen vaikutus on todettu myös migreenipotilaiden kohtaushoidossa tai kihtiin liittyvän kivun lievittämisessä. Näissä suhteissa ketoprofeeni on ollut vähintään yhtä hyvä ja ongelmattomampi kuin ergotamiini tai fenyylilibutatsoni. Myös syöpäkivun hoidossa ketoprofeeni on tarjonnut tehokkaan ja riskittömämmän vaihtoehdon opiaattijohdannaisille.

Ketoprofeenilla, annoksin 1 mg/kg, on ollut pitkäkestoinen kuumetta alentava vaikutus.

Kliinisestä käytöstä ja erikoistutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei ketoprofeeni terapeuttisin annoksin käytettynä pidennä vuotoaikaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen Orudis-annostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja biologinen hyötöosuus on yli 90 %. Plasman eliminaation puoliintumisaika on n. 2 tuntia.

Ravinnon määrällä tai rasvapitoisuudella ei ole vaikutusta ketoprofeenin AUC-arvioihin, mutta raskaan aterian jälkeen aika huippupitoisuuksien saavuttamiseen saattaa pidentyä. Maksan ja munuaisten toiminnanvajausta ei vaikuta ketoprofeenin imeytymiseen Orudis-annostelun jälkeen.

Ketoprofeeni ei jakaudu laajalle elimistössä. Nuorilla henkilöillä jakautumistila on 8–16 l ja iäkkäillä 9 l eli vain 2–3 kertaa veritilavuus ja 25 % solunulkoisesta vedestä. Alhainen jakautumistila selittyy ketoprofeenin voimakkaalla proteiinisidonnaisuudella, sillä se sitoutuu iästä riippumatta yli 99 %:sti seerumin proteiineihin. Iäkkäillä henkilöillä vapaan ketoprofeenin määrä plasmassa on kohonnut samoin kuin maksakirroosipotilailla. On osoitettu, että ketoprofeeni jakaantuu riittävästi farmakologiseen vaikutuskohtaansa.

Keskimäärin 85 % oraalisesti annetusta, radioaktiivisesti merkitystä ketoprofeenista erittyy virtsaan viiden päivän kuluessa.

Ketoprofeeni metaboloituu pääasiassa suoraan konjugoitumalla esteriglukuronidiksi. Ketoprofeenin ensikierron metabolia on vähäistä.

Hyvin iäkkäillä henkilöillä virtsaan erittyvien konjugaattien määrä on vähentynyt. Tämä ei johtune konjugaatioprosessin hidastumisesta, sillä maksakirroosipotilailla virtsaan erittyvien konjugaattien määrä ei ole vähentynyt. On esitetty, että vanhemmilla henkilöillä munuaisten kautta tapahtuva konjugaattien erittyminen on hidastunut. Konjugaattimetaboliittien pysymättömyydestä johtuen plasmassa tapahtuu näiden hydrolyysiä, jonka tuloksena saadaan vapaata ketoprofeenia. Tämän määrä onkin iäkkäillä henkilöillä nuorempiin nähden kohonnut. Annettaessa Orudis-valmistetta toistuvasti ketoprofeenin kumuloituminen on vähäistä lyhyestä puoliintumisajasta johtuen.

Ketoprofeeni erittyy pääasiallisesti konjugaatteina virtsaan (85 %), pieni osa ulosteisiin (1,5–8 %). Ketoprofeenia erittyy muuttumattomana virtsaan < 1 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei erityistä tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

magnesiumstearaatti
laktoosimonohydraatti

Kuori:

titaanidioksidi (E171)
rautaoksidi (E172)
gelatiini
musta merkkausmuste (soijalesitiini E322, musta rautaoksidi E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C, valolta suojassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 (läpipainopakkaus) ja 100 kapselia (läpipainopakkaus tai HDPE-muovipurkki). Vaaleanpunainen gelatiinikapseli, pituus n. 18 mm. Päällä merkintä Orudis 100.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujat 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8644

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.2.1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

11. LÄKEMEDLETS NAMN

ORUDIS 100 mg kapsel, hård

12. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ketoprofen 100 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

13. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

14. KLINISKA UPPGIFTER

14.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, juvenil artrit, ankyloserande spondylit, degenerativa former av reumatisk sjukdom, fibromyalgi, posttraumatiska och postoperativa inflammations-, svullnads- och smärttillstånd, även inom odontologi, gikt, migrän, Reiters sjukdom, primär dysmenorré, symtomatisk behandling av feber.

14.2 Dosering och administreringsätt

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Reumatoid artrit, juvenil artrit, ankyloserande spondylit, degenerativa former av reumatisk sjukdom, fibromyalgi, Reiters sjukdom, gikt, posttraumatiska och postoperativa inflammations- och smärttillstånd, även inom odontologi.

Vuxna: Vanlig dos 100 mg x 2/dag, maximidos 200 mg per dag.

Barn över 50 kg: Vuxen dos.

Äldre patienter: (> 70 år) särskilt kvinnor, 100 mg/dag.

Migränprofylax:

Vuxna: 100–200 mg per dag

Barn över 50 kg: Vuxen dos.

Äldre patienter: (> 70 år) särskilt kvinnor, 100 mg/dag.

Primär dysmenorré 100–200 mg/dygn

Feber:

Vuxna: Vanlig dos 100 mg x 2/dag

Barn över 50 kg: Vuxen dos.

För artrospatienter rekommenderas uppehåll i behandlingen enligt symtom, eftersom kontinuerlig behandling med antiinflammatoriska medel har misstänkts förvärra slitageförändringar.

14.3 Kontraindikationer

Ketoprofen ska inte användas för patienter som tidigare haft överkänslighetsreaktioner mot ketoprofen, acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel, såsom bronkospasm, astmaanfall, rinit, nässelutslag eller andra allergiska reaktioner. Hos dessa patienter har svåra, sällan livshotande anafylaktiska reaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8).

Ketoprofen ska inte användas i följande fall:

- överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hjärtsvikt
- anamnes på blödning eller perforation i matsmältningskanalen i samband med användning av antiinflammatoriska medel
- aktivt magsår eller sår i tolvfingertarmen eller anamnes på gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation
- svårt nedsatt lever- och njurfunktion
- tredje trimestern av graviditet
- blödningsbenägenhet.

14.4 Varningar och försiktighet

Vissa epidemiologiska uppgifter tyder på att ketoprofen, liksom andra NSAID-preparat, kan vara associerat med en hög risk för allvarlig gastrointestinal toxicitet, särskilt vid höga doser (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Samtidig användning av Orudis och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX-2-hämmare) ska undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen.

Äldre

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatale (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär säkerhet

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med behandling med antiinflammatoriska läkemedel.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa antiinflammatoriska läkemedel (särskilt vid höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk med ketoprofen.

Liksom andra antiinflammatoriska medel bör ketoprofen enbart förskrivas efter noggrant övervägande för patienter med okontrollerad/svårbehandlad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom. Liknande övervägande bör göras innan långtidsbehandling för patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) förskrivas.

Ökad risk för förmaksflimmer har rapporterats i samband med användning av antiinflammatoriska medel.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, vilka kan vara fatale, har rapporterats med alla NSAID, under vilken tidpunkt som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller

tidigare anamnes av allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid högre NSAID-doser hos patienter med en anamnes på ulceration, speciellt om den varit komplicerad med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Dessa patienter ska börja doseringen med lägsta möjliga dos. Kombinationsterapi med skyddande ämnen (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter och även för patienter som samtidigt behöver en låg dos av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, vilka kan öka risken för gastrointestinal påverkan (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, bör rapportera alla ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen. Försiktighet bör iaktas hos patienter som får samtidig behandling som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, trombocyttaggregationshämmande medel som acetylsalicylsyra, tiklopidin och klopidogrel, eller nikorandil (se avsnitt 4.5).

Om en gastrointestinal blödning eller ulceration inträffar hos patienter som tar Orudis ska behandlingen avbrytas.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter som har en anamnes på en gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd då kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner, vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall associerat med användning av antiinflammatoriska läkemedel (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av detta är störst i början av behandlingen. De flesta av dessa reaktioner har förekommit under den första behandlingsmånaden. Orudis ska utsättas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Fall av fixt läkemedelsutslag har rapporterats i samband med användning av ketoprofen. Behandling med ketoprofen får inte återupptas hos patienter som tidigare haft fixt läkemedelsutslag relaterat till ketoprofen.

Patienter med astma kombinerat med kronisk rinit, kronisk sinuit och/eller näspolypos har en högre risk för allergi mot acetylsalicylsyra och/eller antiinflammatoriska läkemedel än resten av befolkningen. Administrering av ketoprofen kan orsaka astmaanfall eller bronkospasm, särskilt hos patienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra eller antiinflammatoriska medel (se avsnitt 4.3).

Ketoprofen ska inte ges barn under 20 kg, eftersom det inte finns tillräckliga data om användning av ketoprofen hos dessa patienter.

Njurfunktionen måste noga övervakas i början av behandlingen hos patienter med hjärtsvikt, cirros eller nefros, hos patienter som får diuretikabehandling och hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Hos dessa patienter kan ketoprofen inducera en minskning av renalt blodflöde beroende på prostaglandinhämning och ge nedsatt njurfunktion.

Maskering av infektionssymtom

Orudis kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Orudis administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Hos patienter med onormala leverfunktionstester eller anamnes på leversjukdom bör transaminasnivåerna kontrolleras regelbundet, särskilt vid långtidsbehandling. Sällsynta fall av gulsot och hepatit har setts vid ketoprofenbehandling.

Om synrubbingar, t.ex. dimsyn, uppkommer ska behandlingen avbrytas.

Hyperkalemi kan förekomma särskilt hos patienter med diabetes, nedsatt njurfunktion och/eller samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel (se avsnitt 4.5). Då måste kaliumkoncentrationerna i blodet kontrolleras regelbundet.

Användning av ketoprofen kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår undersökning angående infertilitet bör utsättning av ketoprofen övervägas.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

14.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av antacida och ketoprofen förändrar inte farmakokinetiken av ketoprofen och orsakar inga förändringar i doseringen. Samtidigt administrerat sukralfat har inte heller någon signifikant verkan på ketoprofens biotillgänglighet.

Samtidig användning med följande läkemedel rekommenderas inte:

Samtidig användning av ketoprofen med andra antiinflammatoriska medel (inklusive selektiva cyclooxygenas-2 hämmare) och högdos av salicylater rekommenderas inte: ökad risk för gastrointestinal ulceration och blödning.

Antikoagulantia

NSAID kan öka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin, och därmed öka risken för blödning (se avsnitt 4.4):

- heparin
- vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)
- trombocytaggregationshämmare (t.ex. tiklopidin, klopidogrel)
- trombinhämmare (t.ex. dabigatran)
- direkta faktor Xa-hämmare (t.ex. apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Om samtidig administrering inte går att undvika bör patienten övervakas noggrant även med laboratorieprov (blödningstid).

Antitrombotiska medel: ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Litium:

Plasmakoncentrationer av litium kan ibland stiga till en toxisk nivå på grund av litiums minskade renala clearance. Vid behov ska plasmakoncentrationer av litium kontrolleras noga och dosen justeras under behandling med antiinflammatoriska medel och efter att behandlingen avslutats.

Metotrexat, dos > 15 mg per vecka:

Ökad risk för hematologisk toxicitet som eventuellt har samband med frisättning av proteinbundet metotrexat och minskad renal clearance.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av följande läkemedel:

Kortikosteroider: ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Pentoxifyllin: ökad risk för blödning. Tätare kontroller av patientens kliniska tillstånd och blödningstid krävs.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: Risk för ytterligare nedsättning av njurfunktion finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med cyklooxygenas-2 hämmare. Detta kan leda till akut njursvikt som vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ska användas med försiktighet, särskilt för äldre.

Diuretika:

Patienter, särskilt dehydrerade patienter, som använder diuretika löper större risk att utveckla njursvikt på grund av en minskning i renalt blodflöde orsakat av prostaglandinhämning. Dessa patienter bör rehydreras innan samtidig behandling påbörjas och njurfunktionen bör övervakas vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Metotrexat, dos < 15 mg per vecka:

Under de första veckorna av kombinationsbehandlingen ska fullständig blodstatus kontrolleras varje vecka. Om förändringar i njurfunktionen förekommer eller om patienten är äldre, ska kontroller göras oftare.

Tenofovir:

Samtidig behandling med tenofovir disoproxil fumarat och antiinflammatoriska läkemedel kan öka risken för njursvikt.

Nikorandil:

Samtidig behandling med nikorandil kan ge en ökad risk för svåra gastrointestinala komplikationer som ulceration, perforation eller blödning (se avsnitt 4.4).

Hjärtglykosider:

En farmakokinetisk interaktion mellan ketoprofen och digoxin har inte visats, men försiktighet bör iakttagas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom NSAID-läkemedel kan minska den renala funktionen och minska renalt clearance av hjärtglykosider.

Vid samtidig användning ska beaktas:

Blodtryckssänkande läkemedel (betablockerare, ACE-hämmare, diuretika):

Effekten av blodtryckssänkande läkemedel kan minska (antiinflammatoriska läkemedel hämmar aktiviteten av vasodilaterande prostaglandiner.

Trombolytika: ökad risk för blödning.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Hyperkalemirisk: Vissa läkemedel eller hela terapeutiska klasser kan främja hyperkalemi, till exempel kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, antiinflammatoriska läkemedel, heparin (låg molekylärt eller ofraktionerat heparin), ciklosporin, takrolimus och trimetoprim. Förekomst av hyperkalemi kan bero på närvaro av kofaktorer. Risken för hyperkalemi är ökad vid samtidig administrering av ovannämnda läkemedel (se avsnitt 4.4).

Probenecid: ökad plasmakoncentration av ketoprofen. Samtidig behandling med probenecid kan reducera totalclearance av ketoprofen och obundet ketoprofen. Det är klart att probenecid tränger undan ketoprofen från plasmaproteiner och minskar konjugeringen av ketoprofen till glukuronid.

Ciklosporin, takrolimus: ökad risk för njurtoxicitet, särskilt hos äldre.

14.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Från och med graviditetsvecka 20 kan behandling med ketoprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt vid utsättning. Dessutom har fall av konstriktion av ductus arteriosus rapporterats efter behandling under den andra trimestern. De flesta fall försvann efter avslutad behandling. Därför ska ketoprofen användas under graviditetens första och andra trimester endast då det är absolut nödvändigt. Om ketoprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Övervakning före födelsen avseende oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus ska övervägas efter exponering för ketoprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ketoprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus konstateras.

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis hos fostret, efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska ketoprofen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ketoprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Användning av prostaglandinsynteshämmare i slutet av graviditeten kan utsätta modern och den nyfödda för:

- hämning av aggregation av blodplättar och eventuell förlängning av blödningstiden, även vid låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att ketoprofen är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Det är okänt om ketoprofen utsöndras i bröstmjölk. Därför rekommenderas ketoprofen inte under amning.

14.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska varnas om eventuell sömnhet, yrsel och kramper. Om dessa symtom uppträder ska patienter undvika att köra bil eller använda maskiner som kräver noggrannhet.

14.8 Biverkningar

Cirka 15 % av patienterna får biverkningar.

Magtarmkanalen: Gastrointestinala besvär är vanligast. Peptiskt sår, perforation eller gastrointestinal blödning, ibland fatal, kan inträffa, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré,

flatulens, förstoppning, matsmältningsrubbnings, buksmärta, blod i avföringen, blod i kräkningen, ulcerös stomatit, förvärring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter intag av läkemedlet. Mindre vanliga fall av magkatarr har förekommit.

Hämning av trombocyttaggregation och förlängning av blödningstid har rapporterats. Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa antiinflammatoriska (särskilt vid höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Frekvenserna är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar av ketoprofen har rapporterats hos vuxna:

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi på grund av blödning	Agranulocytos, trombocytopeni, benmärgsdepression, hemolytisk anemi, leukopeni
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion (inklusive chock)
Metabolism och nutrition				Hyponatremi, hyperkalemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Psykiska störningar				Depression, hallucinationer, konfusion, humörpåverkan
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, sömnhet	Parestesi	Aseptisk meningit, konvulsioner, dysgeusi, rotatorisk yrsel
Ögon			Dimsyn (se avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat				Försämring av hjärtsvikt, förmaksflimmer
Blodkärl				Hypertension, vasodilatation, vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma	Bronkospasm (särskilt hos patienter med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska läkemedel), rinit

Magtarmkanalen	Dyspepsi, illamående, buksmärtor, kräkningar	Förstoppning, diarré, flatulens, gastrit	Stomatit, peptiskt sår		Förvärring av kolit och av Crohns sjukdom, gastrointestinal blödning och perforation, som ibland kan vara fatala, särskilt för äldre patienter (se avsnitt 4.4), pankreatit
Lever och gallvägar			Hepatit, stegring av transaminasnivåer och ökade serumbilirubin nivåer på grund av hepatit		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda			Ljuskänslighetsreaktioner, alopeci, urtikaria, angioödem, bullösa reaktioner inklusive Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematiskt pustulos, fixt läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar					Akut njursvikt, tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, onormala njurfunktionstester
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, ödem			
Undersökningar			Viktökning		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

14.9 Överdoser

Överdoseringsfall har rapporterats vid doser om högst 2,5 g ketoprofen. I de flesta fall har symtomen varit godartade och begränsade till trötthet, sömnhet och illamående, kräkningar och smärta i

epigastriet. Användning av medicinskt kol och magsköljning är nyttigt endast omedelbart efter överdosering.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av ketoprofen. Vid misstanke om massiv överdosering rekommenderas magsköljning och symtomatisk understödjande behandling för att korrigera uttorkning, uppfölja urinutsöndring och korrigera eventuell acidosis.

Vid njursvikt kan hemodialys eventuellt vara användbart för att avlägsna cirkulerade läkemedel.

15. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

15.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, ATC-kod: M01AE03

Orudis är ett antiinflammatoriskt analgetikum med icke-steroid struktur. Den aktiva substansen i Orudis är ketoprofen som till sin kemiska struktur är 2-(3-bensoylfenyl)propionsyra. Ketoprofen är en vit, kristallin förening.

Ketoprofen har en kraftig och snabbt insättande antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. Resultat av djurfarmakologiska och *in vitro*-studier tyder på att den antiinflammatoriska effekten av ketoprofen baseras på reversibel hämning av prostaglandinsyntesen och en kraftig antibradykinineffekt, stabilisering och protektion av biologiska membran, såsom lysosomala membran samt minskad produktion av superoxidradikaler som bildas vid inflammation. En del av ketoprofens analgetiska effekter lär medieras centralt. Djurfarmakologiska studier visar att ketoprofen vid ekvivalenta doser är till sina antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper lika effektivt som indometacin, fenylbutazon och andra för närvarande tillgängliga antiinflammatoriska analgetika med icke-steroid struktur. *In vitro*-studier tyder också på att ketoprofen, vid koncentrationer om > 3 mg/ml, skulle ha en något hämmande effekt på produktionen av leukotriener, produkter som bildas via lipoxygenasvägen.

Kliniska studier på patienter med dysmenorré har visat att ketoprofen minskar signifikant mängden prostaglandiner i menstruationsblodet, samtidigt som smärtorna i bäckenområdet och rygglutet lindras och kräkningar och diarré upphör. Ketoprofens antiinflammatoriska och analgetiska effekt har påvisats i flera jämförande, öppna och dubbelblinda studier på patienter med reumatoid artrit och artros. Prov från ledbrosk och *in vitro*-kondrocytstudier tyder på att ketoprofen inte accelererar eller hämmar syntesaktiviteten av kondrocyter.

Den analgetiska effekten av ketoprofen har påvisats i samband med tandutdragning eller tandkötsoperationer. Då har ketoprofen varit lika effektivt eller effektivare än acetylsalicylsyra när det gäller dess egenskaper som förebygger vävnadsvullnad samt dess analgetiska egenskaper. Ketoprofens snabbt insättande analgetiska effekt har konstaterats också vid behandling av migränanfall eller vid smärtlindring vid gikt. I dessa förhållanden har ketoprofen varit minst lika bra och mer problemfritt än ergotamin eller fenylbutazon. Även vid behandling av smärta vid cancer har ketoprofen gett ett effektivt och mer riskfritt alternativ till opiatderivat.

Ketoprofen, vid doser om 1 mg/kg, har haft en långvarig antipyretisk effekt.

Data från klinisk användning och speciella studier tyder på att ketoprofen vid terapeutiska doser inte förlänger blödningstiden.

15.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av Orudis uppnås maximal plasmakoncentration inom 0,5 till 2 timmar och biotillgängligheten är över 90 %. Halveringstiden för eliminering i plasma är c. 2 timmar.

Mängden föda eller fetthalt har ingen verkan på AUC-värdena för ketoprofen, men efter en tung måltid kan tiden till maximal koncentration vara längre. Nedsatt lever- eller njurfunktion påverkar inte absorptionen av ketoprofen efter administrering av Orudis.

Ketoprofen distribueras inte i stor omfattning i kroppen. Hos unga personer är distributionsvolymen 8–16 l och hos äldre 9 l, dvs. enbart 2–3 gånger blodvolymen och 25 % av extracellulärt vatten. Den låga distributionsvolymen förklaras av ketoprofens kraftiga proteinbindning, eftersom det binder till serumproteiner till 99 % oberoende av åldern. Hos äldre personer är mängden ketoprofen i plasma ökad, likaså hos patienter med levercirros. Det har påvisats att ketoprofen distribueras tillräckligt till sitt farmakologiska verkningsställe.

I genomsnitt 85 % av oralt administrerat, radioaktivt märkt ketoprofen utsöndras i urinen inom fem dagar.

Ketoprofen metaboliseras främst via direkt konjugering till esterglukuronid.

Förstapassagemetabolismen av ketoprofen är ringa.

Hos mycket gamla personer är mängden konjugat som utsöndras i urinen minskad. Detta beror troligtvis inte på förlångsammad konjugeringsprocess, eftersom mängden konjugat som utsöndras i urinen är inte minskad hos patienter med levercirros. Det har framställts att utsöndringen av konjugat via njurarna är förlångsammad hos äldre personer. På grund av obeständigheten av konjugatmetaboliter sker hydrolys av dessa i plasma, vilket resulterar i fritt ketoprofen. Mängden fritt ketoprofen är ökad hos äldre personer, jämfört med yngre. Vid upprepad administrering av Orudis är ackumuleringen av ketoprofen ringa på grund av den korta halveringstiden.

Ketoprofen utsöndras främst som konjugat i urinen (85 %) och en liten mängd i avföringen (1,5–8 %). Mindre än 1 % av ketoprofen utsöndras oförändrat i urinen.

15.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga särskilda data.

16. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

16.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

magnesiumstearat

laktosmonohydrat

Hölje:

titandioxid (E171)

järnoxid (E172)

gelatin

svart märkfärg (sojalecitin E322, svart järnoxid E172)

16.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

16.3 Hållbarhet

3 år

16.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Ljuskänsligt.

16.5 Förpackningstyp och innehåll

30 (blisterförpackning) och 100 kapslar (blisterförpackning eller HDPE-plastburk). Ljusröd gelatinkapsel, längd c. 18 mm. Märkt med Orudis 100 ovanpå.

16.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

17. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

18. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8644

19. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 februari 1984
Datum för den senaste förnyelsen: 25 september 2008

20. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2024