

# 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 aineille
- 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 eräillä muillakin NSAID-lääkkeillä (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Orudis-valmisteeseen 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.

#### Lääkät

Lääkällä 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 aspiriiniä 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, verihutaleisiin vaikuttavia aineita, kuten aspiriinia, tiklopidiinia ja klopidogreelia, 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, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

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

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, infektioaudin yhteydessä on huomattava, että ketoprofeenin tulehdus-, kipu- ja kuumelääkevaikutus voi peittää infektion tavalliset merkit kuten kuumeen.

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 glukooši-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 klopidooreli)
- 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 laboratoriokokein (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:** Tietty lääkevalmisteet tai kokonaiset terapeuttiset 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

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 häiritäviä tapahtumia ketoprofeenille on raportoitu aikuisilla:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>		<b>Tuntematon</b>
Veri ja imukudos			Verenvuodon aiheuttama anemia		Agranulosytoosi, trombositopenia, luuytimen vajaatoiminta, hemolyytinen anemia, leukopenia
Immuunijärjestelmä					Anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien sokki)
Aineenvaihdunta ja ravitus					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

Ruoansulatus- elimistö	Dyspepsia, pahoin- vointi, vatsakipu, oksentelu	Ummetus, ripuli, ilmavaivat, gastriitti	Suutulehdus, peptiset haavaumat		Koliitin ja Crohnin taudin vaikeutuminen, ruoansulatuskana- van verenvuoto ja perforaatiot, jotka voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4), pankreatiitti
Maksa ja sappi			Hepatiitti, maksan transaminaa- sien kohoaminen, kohonneet seerumin bilirubiinitasot johtuen hepatiitista		
Iho		Ihottuma, kutina			Valoherkkyys- reaktiot, hiustenlähtö, urtikaria, angioedeema, rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Munuaiset ja virtsatiet					Akuutti munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaa- linen 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](http://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-bentsoyylifenyyli) 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 inflammaatiossa 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, fenyylibutatsoni 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 lipogenaasien tuotteiden, leukotrieenien tuotantoon.

Kliinisissä tutkimuksissa dysmenorrea-potilailla on käynyt ilmi, että ketoprofeeni vähentää merkittävästi prostaglandiinin määrää kuukautisveressä, samalla lannealueen ja alaselän kivut lieittyvät 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 fenyylibutatsoni. 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 Farmakokineetiikka

Oraalisen Orudis-annostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja biologinen hyötyosuus 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 hydrolyysia, 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 pakkaus koot**

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  
Revontulenkuj a 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**

5.2.2018