

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Orudis Retard 200 mg depotkapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depotkapsel, hård innehåller 200 mg ketoprofen.

Hjälpämne med känd effekt:

1 depotkapsel innehåller 57 mg sockersfärer motsvarande 53 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, artros och Mb Bechterew.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4). Dosen justeras med avseende på terapisvar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

Högsta rekommenderade dygnsdos vid långtidsbehandling är 200 mg. Maximal daglig dos är 200 mg. Balansen mellan risk och nytta bör noggrant övervägas innan behandling med 200 mg dagligen inleds och högre doser rekommenderas ej (se 4.4).

Orudis Retard depotkapslar bör tas tillsammans med mat och/eller dryck. Orudis Retard depotkapslar bör sväljas hela. Kan tömmas men får ej tuggas.

Doseringen bör anpassas individuellt. Orudis Retard depotkapslar används framförallt vid underhållsmedicinering. Rekommenderad begynnelsesdos vid initiering av behandling är 150–200 mg per dygn fördelat på 3 doseringstillfällen. Lämplig dos ställs in med icke-retard-form efter sjukdomens svårighetsgrad och patientens svar på behandlingen. Underhållsdosen är vanligen 100–200 mg per dygn och kan fördelas på 2 eller 3 dosstillfällen, alternativt ges Orudis Retard 1 depotkapsel à 200 mg 1 gång per dygn.

Vid nedsatt njurfunktion förlängs eliminationstiden, varför doseringen av ketoprofen i sådana fall bör reduceras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Aktivt peptiskt ulcus, eller anamnes på gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation.
- Aktivt eller anamnes på återkommande magsår/blödning (två eller fler episoder med påvisad blödning eller sår).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Svår hjärtsvikt.
- Svår njurinsufficiens (glomerulusfiltration mindre än 30 ml/min).
- Vid känd överkänslighet med reaktioner som bronkospasm, astmaattacker, rinit, urtikaria eller liknande allergireaktioner vid intag av ketoprofen, acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur. Allvarliga men sällan fatala anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos denna patientgrupp.
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Ketoprofen är kontraindicerat vid graviditet under tredje trimestern.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med astma kombinerat med kronisk rinit, kronisk sinuit och/eller näspolypos har en högre känslighet mot acetylsalicylsyra och/eller NSAID än resten av befolkningen. Administrering av detta läkemedel kan orsaka en astma-attack eller bronkospasm, särskilt hos de som är allergiska mot dessa ämnen (se avsnitt 4.3).

Försiktighet tillrådes vid behandling av patienter med koagulations- och hematologiska rubbningar samt patienter med SLE.

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

Samtidig användning av vissa läkemedel och terapeutiska klasser bör undvikas eftersom de kan bidra till uppkomst av hyperkalemi (se avsnitt 4.5).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal säkerhet

Vissa epidemiologiska uppgifter tyder på att ketoprofen kan vara associerat med en hög risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar jämfört med den del andra NSAID-preparat, särskilt vid höga doser (se även 4.2 och 4.3).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation vilka kan vara fatala 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 ökande doser, hos patienter med en anamnes av magsår, speciellt om de varit komplicerade med blödning eller perforation och hos äldre (se avsnitt 4.3). Dessa patienter bör 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 kräver en samtidigt låg dos med acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, vilka kan öka risken för gastrointestinal påverkan (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala.

Patienter med en anamnes av gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som erhåller samtidig medicinering som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, nikorandil eller trombocytaggregationshämmande medel som acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

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

NSAID bör ges med försiktighet till patienter som har en anamnes av gastrointestinala sjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd då kan försämrast.

Försiktighet tillrådes vid behandling av patienter med pågående ulcussjukdomar eller ulcussjukdomar i anamnesen samt vid inflammatoriska tarmsjukdomar.

Renal säkerhet

Njurfunktionen måste noga övervakas i början av behandlingen hos patienter med hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, hos patienter som erhåller 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 försämrad njurfunktion.

Man ska också ta i beaktande att det är mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njurfunktion.

Leversäkerhet

Hos patienter med onormala leverfunktionstester eller som haft leversjukdomar bör transaminasnivåerna kontrolleras regelbundet, särskilt vid långtidsterapi. Sällsynta fall av gulsot och hepatit har setts vid ketoprofenbehandling.

Man ska också ta i beaktande att det är mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt leverfunktion.

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 NSAID-behandling.

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

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med ketoprofen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Man ska också ta i beaktande att det är mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt hjärtfunktion.

En ökad risk för arteriella trombotiska händelser har rapporterats hos patienter som behandlats med NSAID för perioperativ smärta i samband med kranskärlskirurgi (by-pass operation).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i sällsynta fall associerat med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Störst risk att drabbas av detta verkar vara i början av behandlingen, vanligen under den första behandlingsmånaden. Orudis Retard ska utsättas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Övrig information

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Orudis Retard 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 Retard 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.

Om synstörningar, t ex dimsyn, uppkommer bör behandlingen avbrytas.

För barn under 16 år föreligger endast begränsade resultat från kliniska studier, varför behandling av denna åldersgrupp bör undvikas.

Användning av Orudis Retard kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår undersökning angående infertilitet bör utsättning av NSAID övervägas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas

Acetylsalicylsyra Kombinationen NSAID-preparat och acetylsalicylsyra avråds p g a ökad blödningsrisk.

Andra NSAID (inklusive selektiva cyclooxygenas-2 hämmare) och högdos av salicylater kan öka risken för gastrointestinala sår samt blödning.

Litium I likhet med andra NSAID-preparat torde ketoprofen minska litiums renala clearance med risk för stigande litiumhalter, ibland till toxiska nivåer, i serum. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell justering av litiumdosen görs under och före NSAID behandlingen.

Metotrexat Vid högdosbehandling (> 15 mg/vecka) med metotrexat har allvarlig potentiering av dess hematologiska toxicitet samt dödsfall rapporterats vid samtidig administrering av ketoprofen. Samtidigt sågs förhöjda plasmanivåer av metotrexat, sannolikt p g a minskad tubulär sekretion.

Antikoagulantia Ökad risk för blödning finns vid behandling med heparin, vitamin K-antagonister (t ex warfarin), trombocytaggregationshämmare (t ex tiklopidin, klopido-rel), trombinhämmare (t ex dabigatran), direkt faktor Xa-hämmare (t ex apixaban, rivaroxaban, edoxaban). Om samtidig administrering inte går att undvika bör patienten övervakas noggrant.

NSAID-preparat hämmar trombocyttaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen vilket torde öka risken för gastrointestinala blödningar hos patienter som står på antikoagulantia. Aktuella epidemiologiska studier visar att risken för blödande magsår är speciellt stor vid samtidig användning av NSAID-preparat och warfarin. Kombinationen bör därför undvikas. Man har nyligen visat att denna interaktion även kan ha en metabolisk komponent i det att NSAID och warfarin metaboliseras av samma enzym, CYP 2 C9. NSAID hämmar metabolismen av detta antikoagulantium in vitro. Interaktionspotentialen är störst för fenylbutazon följt av diklofenak, ibuprofen och tenoxicam. Övriga medel ej undersökta. En tredje mekanism har tidigare föreslagits, bortträngning (displacement) av warfarin från albumin men har numera avskrivits.

Tiklopidin. NSAID-preparat bör ej kombineras med tiklopidin p g a additiv hämning av trombocytfunktionen.

Följande kombinationer kräver försiktighetsåtgärder

Läkemedel och terapeutiska klasser som kan bidra till uppkomst av hyperkalemi (t ex kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare och angiotensinogen II hämmare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), hepariner (med låg molekylvikt eller ofraktionerade), cyklosporin, takrolimus, trimetoprim):

Risken för hyperkalemi kan öka när ovan nämnda läkemedel ges samtidigt.

Kortikosteroider Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning.

ACE-hämmare och angiotensin II antagonister

Risk för ytterligare nedsättning av njurfunktion inklusive akut njursvikt, vanligen reversibel, 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 NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Diuretika Patienter och speciellt dehydrerade patienter som använder diuretika löper en 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.

Loop-diuretika Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid resp. bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider.

Tiazider Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid resp. bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Kliniska observationer talar för att risken för sjukhusvård är fördubblad hos patienter som behandlas med NSAID och diuretika jämfört med dem som endast får diuretika.

Ciklosporin, Takrolimus Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med takrolimus och ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet p g a minskad syntes av prostacyklin i njuren speciellt hos äldre. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Metotrexat vid lägre doser än 15 mg/vecka: under de första veckorna vid kombinerad behandling bör fullständig blodstatus kontrolleras veckovis. Vid förändringar i det renala flödet och om patienterna är äldre bör monitorering utföras mer frekvent.

Pentoxifyllin Det finns en ökad risk för blödning. Tätare kontroller och övervakning av blödningstid krävs.

Tenofovir Samtidig behandling av tenofovir disoproxil fumarat och NSAIDs kan öka risken för njursvikt.

Nikorandil Samtidig behandling med nikorandil och NSAID-läkemedel kan ge en ökad risk för komplikationer som gastrointestinala sår, perforation och blödning (se avsnitt 4.4).

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

Interaktioner att beakta

Klopidogrel I experimentella studier ökade klopidogrel naproxeninducerade gastrointestinala blodförluster. Gäller sannolikt alla NSAID-preparat. Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

Selektiva serotoninåterupptagshämmare och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk, t ex från gastrointestinalkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhålla med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Andra NSAID samt även högdos av salicylater kan öka risken för gastrointestinala sår samt blödning. Eftersom ketoprofen är högradigt plasmaproteinbundet, finns teoretiska möjligheter för interaktion med hydantoiner, antikoagulantia, sulfonfylureapreparat eller starkt proteinbundna sulfonamider. Även om kliniskt betydelsefulla interaktioner inte är kända, bör patienter som står på nyssnämnda medel observeras med avseende på överdosering, då samtidig medicinering med Orudis Retard förekommer. Risken för reducerad antihypertensiv effekt bör beaktas vid samtidig behandling med ACE-hämmare, betablockerare och diuretika på grund av NSAID-läkemedlens hämmande effekt på vasodilaterande prostaglandiner.

Probenecid Samtidig behandling med probenecid kan reducera plasmaclearance av ketoprofen.

Trombolytika Ökad risk för blödning.

Effekten av gemprost kan reduceras vid samtidig behandling med ketoprofen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 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 förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. 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 efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och

andra trimester ska ketoprofen därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om ketoprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för ketoprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ketoprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion (se ovan).

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödnings tid, även vid låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad / förlängd förlossning

Ovanstående medför att Orudis Retard är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Dokumentation avseende utsöndring av ketoprofen i modersmjölk saknas. Ketoprofen rekommenderas ej till ammande mödrar.

Fertilitet

Användning av Orudis Retard kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Orudis Retard kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala besvär är vanligast. Gastrointestinala sår, perforation eller gastrointestinal blödning, ibland fatala, kan inträffa främst hos äldre (se avsnitt 4.4). Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Följande biverkningar är klassificerade enligt organklass och frekvens enligt följande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet	<i>Sällsynta:</i> Aplastisk anemi, anemi på grund av blödning. <i>Okänd frekvens:</i> Agranulocytos, trombocytopeni, benmärgsdepression, hemolytisk anemi, leukopeni.
Hjärtat	<i>Okänd frekvens:</i> Hjärtpåverkan; försämring av hjärtsvikt.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Huvudvärk, yrsel. Sömnighet. <i>Sällsynta:</i> Parestesi. <i>Okänd frekvens:</i> Aseptisk meningit. Konvulsioner. Dysgeusi.
Ögon	<i>Sällsynta:</i> Synstörningar, dimsyn.
Öron och balansorgan	<i>Sällsynta:</i> Tinnitus.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynta:</i> Astma. <i>Okänd frekvens:</i> Bronkospasm (särskilt hos patienter med känd överkänslighet mot ASA eller andra NSAID). Rinit.
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Kräkningar, buksmärtor, dyspepsi, illamående, halsbränna. <i>Mindre vanliga:</i> Ulcus, gastrit, diarré, förstoppning, flatulens. <i>Sällsynta:</i> Melena, ulcerativ stomatit, peptiskt sår. <i>Okänd frekvens:</i> Försämring av kolit och av Crohns sjukdom. Gastrointestinal blödning och perforation. Pankreatit.
Njurar och urinvägar	<i>Okänd frekvens:</i> Akut njursvikt, nefrit, nefrotiskt syndrom. Fall av försämring av tidigare njurinsufficiens. Onormala njurfunktionstester.
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> Klåda, exantem. <i>Okänd frekvens:</i> Ljuskänslighetsreaktioner, alopeci, urtikaria, angioödem. Bullösa reaktioner inklusive Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys. Akut generaliserad exantematiskt pustulos.
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynta:</i> Viktökning <i>Okänd frekvens:</i> Hyponatremi.
Blodkärl	<i>Okänd frekvens:</i> Hypertoni, vasodilatation, vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i> Trötthet, ödem. <i>Okänd frekvens:</i> Anafylaktisk reaktion (inklusive chock).
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Hepatit. Stegning av transaminasnivåer och ökade serumbilirubinnivåer på grund av nedsatt leverfunktion.
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i> Lätta orostillstånd. <i>Okänd frekvens:</i> Depression, hallucinationer, konfusion, humörpåverkan.

Hämning av trombocyttaggregationen och förlängning av blödningstiden.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t ex hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. Upp till 2,5 g till vuxna gav lindrig intoxikation, 700 mg till vuxen har dock utlöst psykotiska symtom.

Symtom: Illamående, kräkningar, buksmärtor. Huvudvärk, yrsel, slöhet, dåsighet, tinnitus. Takykardi, palpitationer. Vid höga doser desorientering, motorisk oro, aggressivitet, ev. kramper. Njurpåverkan, metabolisk acidosis, ev. leverpåverkan. Hypoprotrombinemi. Ev. hypokalemi, leukocytos.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Antacida vid behov. Korrektur av syrabas- och elektrolyttrubbningar. Sörj för god diures. Monitorera urinutsöndring och korrigerar acidosis om nödvändigt. Vid kramper diazepam. Vid njursvikt kan hemodialys eventuellt vara användbart för att avlägsna cirkulerade läkemedel. Symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiflogistikum med analgetisk och antipyretisk effekt,
ATC-kod: M01AE03

Verkningsmekanism

Orudis Retard är ett antiinflammatoriskt medel och innehåller som verksamt substans ett fenypropionsyraderivat av icke steroid natur med det generiska namnet ketoprofen.

Ketoprofen hämmar syntesen av prostaglandiner i vävnader genom att hämma enzymet cyklooxygenas. Ketoprofen hämmar trombocytaggregationen och kan förlänga blödningstiden.

Ketoprofen hämmar den renala prostaglandinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se under avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Farmakodynamisk effekt

Ketoprofen har antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. Den exakta mekanismen för den antiinflammatoriska verkan är ej känd men tycks till stor del vara kopplad till hämning av prostaglandinsyntesen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Orudis Retard är depotkapslar där varje gelatinkapsel innehåller många små depotenheter, var och en ca 1 mm i diameter. Varje enskild depot enhet är täckt av ett pH-känsligt membran vilket ger låg frisättning av ketoprofen i magsäcken. Ketoprofen utlöses successivt från varje depot enhet genom diffusion under passagen genom intestinalkanalen. Genom kapselns frisättningsegenskaper upprätthålls effekten över dygnet.

Ketoprofen absorberas relativt snabbt och så gott som fullständigt. Maximal serumkoncentration vid upprepad dosering av depotkapseln erhålls efter 7 timmar och är hälften så hög som för konventionella kapslar. Graden av biotillgänglighet för depotkapseln är likvärdig med konventionella kapslar givna i samma dygnsdos (ca 90%). När ketoprofen administreras tillsammans med föda reduceras absorptionshastigheten vilket fördröjer och minskar den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}). Den totala biotillgängligheten ändras dock ej.

Distribution

Proteinbindningsgraden i plasma är ca 99%. Ketoprofen diffunderar ut i synovialvätska och lednära vävnader. Ketoprofen passerar blod/hjärn- och placenta-barriärerna. Distributionsvolymen är ca 0,2 l/kg kroppsvikt.

Eliminering

Halveringstiden i plasma är ca 2 timmar. Ketoprofen metaboliseras i levern huvudsakligen genom konjugering med glukuronsyra. Utsöndringen av ketoprofen som oförändrad substans är mycket låg

(mindre än 1%). Nästan hela den givna dosen av ketoprofen utsöndras som metaboliter i urinen, 65–85% i form av glukuronidmetaboliten. 50% av given dos utsöndras via urinen inom 6 timmar och 75–95% utsöndras inom 5 dagar. Utsöndring via faeces är mycket låg (1–8%).

Utsöndringen av ketoprofen är något fördröjd hos äldre, vilket resulterar i en ökning av halveringstiden till ca 3 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens ökar halveringstiden i korrelation till svårighetsgraden av njursvikten. För depotkapseln minskar nivån av ketoprofen med en apparent halveringstid av ca 8 timmar. Ingen ackumulering har setts efter upprepad dosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sockersfärer (innehåller sackaros), shellack, färgämnen (erytrosin E 127, titandioxid E 171), etylcellulosa, gelatin, kolloidal kiseldioxid, talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk à 30 och 100 depotkapslar.

Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11583

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:1992-06-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-28