

Orudis[®]

MR EF

Sanofi AB

Gel 2,5 %

(färglös, genomskinlig med doft av lavendel)

Smärtlindrande och antiinflammatorisk gel

Aktiv substans:

Ketoprofen

ATC-kod:

M02AA10

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2014-05-19.

Indikationer

För symtomatisk behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador, t ex sportskador.

Kontraindikationer

Gelen är kontraindicerad i följande fall:

- sjukdomshistoria med tidigare ljuskänslighetsreaktion
- kända överkänslighetsreaktioner som symtom på astma och allergisk rinit vid användning av ketoprofen, fenofibrat, tiaprofensyra, acetylsalicylsyra eller andra NSAID
- historik med hudallergi mot ketoprofen, tiaprofensyra, fenofibrat, UV-blockerare eller parfymer
- exponering av solljus, även soldis, samt UV-ljus från solarium under behandling och två veckor efteråt
- vid känd överkänslighet mot något av innehållsämnen
- på patologiskt förändrad hud, t ex eksem, akne, infekterad hud eller öppna sår
- vid graviditet under tredje trimestern (se avsnitt Graviditet)

Dosering

Vuxna: Gelen appliceras på det smärtande eller inflammerade området två till tre gånger dagligen. Mängden gel anpassas så att den täcker det smärtande området. Den totala dygnsdosen bör ej överstiga 15 g per dag (7,5 g motsvarar ca 14 cm gelsträng). Behandlingstidens längd bör ej överstiga en vecka.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av ketoprofengel hos barn har inte fastställts.

Administreringsätt

För kutan användning.

Gelen masseras in i huden under några minuter.

Varningar och försiktighet

Försiktighet: Gelen bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion; enstaka fall av systembiverkningar i form av njurpåverkan har rapporterats.

Gelen får ej användas tillsammans med ocklusivförband.

Gelen får ej komma i kontakt med slemhinnor eller ögon.

Behandlingen ska avbrytas omedelbart vid hudreaktion inklusive kutana reaktioner efter samtidig administrering av octokryleninnehållande produkter.

Det rekommenderas att skydda det behandlade området med kläder under användning av läkemedlet samt två veckor efter avslutad behandling för att undvika risken för fotosensibilisering (se avsnitt Kontraindikationer).

Händerna ska tvättas noggrant efter användning av produkten.

Den rekommenderade tiden för behandling ska inte överskridas på grund av att risken för utveckling av kontaktdermatit och fotosensitivitetsreaktioner ökar med tiden.

Patienter med astma kombinerat med kronisk rinit, kronisk sinusit och/eller näspolypos har en högre risk för allergi mot aspirin och/eller andra NSAID än resten av befolkningen.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet av ketoprofen vid behandling av barn har inte fastställts.

Interaktioner

Interaktioner är osannolika eftersom serumkoncentrationen efter lokal kutan administrering är låg.

Graviditet

Kategori C.

I avsaknad av klinisk erfarenhet med kutan gelformulering och med hänvisning till systemiska beredningsformer:

Under första och andra trimestern: Eftersom säkerheten av ketoprofen vid behandling av gravida kvinnor inte har fastställts, bör användning av ketoprofen under första och andra trimestern undvikas.

Under tredje trimestern: Under tredje trimestern kan alla prostaglandinsyntetashämmare, inklusive ketoprofen, inducera kardiopulmonell och renal skada hos fostret. Mot slutet av graviditeten kan förlängd blödningstid hos såväl moder som barn förekomma. Ketoprofen är därför kontraindicerat under sista trimestern.

Amning

Grupp IVa.

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

Biverkningar

Lokala hudreaktioner har rapporterats som sekundärt kan sprida sig utanför applikationsstället och som i enstaka fall kan vara allvarliga och generella. Enstaka fall av systembiverkningar som njurpåverkan, har rapporterats.

Biverkningar är klassificerade enligt organklass och frekvens enligt 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 ($< 1/10\ 000$), Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

- *Okänd frekvens:* Anafylaktisk chock, angioödem, överkänslighetsreaktioner.

Hud och subkutan vävnad

- *Mindre vanliga:* Lokala hudreaktioner såsom erythem, eksem, pruritus och brännande känsla.
- *Sällsynta:* Hud: fotosensibilisering och urtikaria. Fall av mer allvarliga reaktioner såsom bullösa eller flyktenulära eksem som kan spridas eller bli generaliserade har inträffat vid sällsynta tillfällen.

Njurar och urinvägar

- *Mycket sällsynta:* Fall av försämring av tidigare njurinsufficiens.

Överdoser

Överdoser är osannolikt vid lokal kutan administrering. Intag av gel av misstag kan orsaka systembiverkningar, beroende på hur stor mängd gel som intagits. Om detta skulle inträffa skall

symtomatisk och understödande behandling i enlighet med överdosering av peroralt intag av NSAID sätts in.

Farmakodynamik

ORUDIS GEL innehåller ketoprofen, ett fenylpropionsyraderivat av icke steroid natur med analgetiska och antiinflammatoriska egenskaper. Den exakta mekanismen för den antiinflammatoriska verkan är ej känd. Ketoprofen hämmar prostaglandinsyntesen samt trombocyttaggregationen.

Farmakokinetik

Plasma- och vävnadsnivåer av ketoprofen har studerats hos 24 patienter som genomgått knäkirurgi. Efter upprepad lokal administrering av ketoprofen gel var plasmanivåerna ca 60 gånger lägre (9-39 ng/g) än efter peroral singeldos av ketoprofen (490-3300 ng/g). Vävnadsnivåerna i det aktuella området låg inom samma koncentrationsområde för gelen som för tabletten, men med en betydligt högre mellanindividsvariabilitet för gelen.

Biotillgängligheten av ketoprofen efter kutan tillförsel av gelen har uppskattats till ca 5% av den som uppnås vid peroral administrering baserat på urinutsöndringsdata.

Proteinbindningsgraden i plasma är ca 99%. Ketoprofen utsöndras via njurarna huvudsakligen i form av glukuronidkonjugat.

Innehåll

1 g gel innehåller: 25 mg ketoprofen, etanol, karbomer, trietanolamin, lavendelolja och renat vatten.

Miljöpåverkan

Ketoprofen

Miljörisk: Användning av ketoprofen har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ketoprofen är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ketoprofen har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.21 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 1421.8524 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC₅₀ 72 h (growth rate): 30.2 µg/L

EC₁₀ 72 h (growth rate): 24.1 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): 17.8 µg/L

Protocol: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₁₀ 21 d (reproduction): 11200 µg/L

NOEC 21 d (reproduction): 9150 µg/L

Protocol: OECD 211

(Ref III)

Fish (Danio Rerio):

LC₅₀ 96 h (lethality): > 100000 µg/L

NOEC 96 h (lethality): > 100000 µg/L

Protocol: OECD 236

(Ref IV)

Fish (Danio Rerio):

LC₁₀ 28 days (lethality): 435 µg/L

NOEC 28 days (lethality): 93 µg/L

Protocol: OECD 210

(Ref V)

Other ecotoxicity data:

Lowest NOEC/10:

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

NOEC 72 h (growth rate): 17.8 µg/L

PNEC: $17.8 \mu\text{g/L}/10 = 1.78 \mu\text{g/L}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC: $0.21/1.78 = 0,12$

$0.1 < \text{PEC/PNEC} \leq 1$: Use of ketoprofen has been considered to result in low environmental risk.

Degradation

Biodegradation

Ready degradability:

Test showed 0% degradation in 29 days (protocol: ISO9439) (Ref VI)

Justification of chosen degradation phrase:

Ketoprofen fails to pass the ready degradation test according to OECD criteria, which justifies the phrase "*Ketoprofen is potentially persistent*"

Bioaccumulation

Partition coefficient:

Ketoprofen has low potential for bioaccumulation, as indicated by a log Kow of 1.65 at pH 7 (protocol: OECD 107) (Ref VII)

Excretion

Around 80% of an administered dose is excreted in the urine, mainly as a glucuronide metabolite (Ref VIII). Ketoprofen metabolites are not active (Ref IX).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements>
- II. Sanofi Internal report: Ketoprofen: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test. OECD 201. Report 117651210 , February 2017.
- III. Sanofi Internal report: Influence to *Daphnia magna* in a Semi-Static Reproduction Test. OECD 211. Report 117651221, March 2017.
- IV. Sanofi internal report: Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour Static Test. OECD 236. Report 117651238, February 2017
- V. Sanofi internal report: Ketoprofen: Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) in an Early-Life Stage Test. OECD 210. Report 135531232, January 2019.
- VI. Internal report: Ketoprofen, Biodegradability test (1993)
- VII. Internal report: Ketoprofen, Octanol-water partition coefficient determination (1993)
- VIII. Miles S., 2007, Ketoprofen, *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, p1-7
- IX. Williams R.L. and Upton R.A., 1988, The Clinical Pharmacology of Ketoprofen, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 28 (issue supplement S1), p S13-S22

Hållbarhet, förvaring och hantering

Efter användandet skall skruvlocket åter skruvas på geltuben.
Förvaras vid högst 25°C.

Förpackningsinformation

Gel 2,5 % (färglös, genomskinlig med doft av lavendel)

60 gram tub (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

2 x 60 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

2 x 60 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*