

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TORADOL® 30 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ketorolaakkitrometamoli 30 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml TORADOL 30 mg/ml injektioneste, liuos sisältää 100 mg alkoholia (etanolia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. Kirkas, kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeat ja vaikeat postoperatiiviset kiputilat.

Vain sairaalakäyttöön. Hoidon maksimipituus on 2 vuorokautta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Normaaliannos on 10–30 mg lihakseen tai laskimoon kerta-annoksena 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan. Annostus riippuu esilääkityksestä ja anestesiatiavasta.

Heti toimenpiteen jälkeen Toradolia voidaan antaa 30 mg joka toinen tunti. Enimmäisvuorokausiannos on 120 mg.

Laskimon- tai lihaksensisäisen bolusannoshoidon ei tulisi kestää kahta päivää kauemmin eikä laskimonsisäisen infuusioidon 24 tuntia kauemmin.

Yli 65-vuotiailla enimmäisvuorokausiannos on 60 mg.

Munuaisten vajaatoiminnassa (seerumin kreatiiniini 170–440 mikromol/l) suositellaan normaaliannoksen puolittamista. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (seerumin kreatiiniini yli 440 mikromol/l) kärsiviä potilaita ei pidä hoitaa Toradolilla.

Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Tarvittaessa voimakkaampaa kipulääkitystä tai morfiinin anksiolyyttistä ja sedatoivaa vaikutusta Toradol voidaan yhdistää morfiiniin, jonka annosta on tällöin pienennettävä. Laskimonsisäinen bolusannos on annettava yli 15 sekuntia kestäväenä injektiona, lihaksensisäinen injektio hitaasti syvälle lihakseen.

Toradolia ei pidä antaa alle 16-vuotiaille.

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

Antotapa

Toradoli on tarkoitettu annettavaksi lihaksensisäisesti tai bolusinjektiona laskimoon. Laskimonsisäiset bolusannokset tulee antaa vähintään 15 sekunnin ajan. Toradolia ei tule antaa epiduraalisesti tai selkärangan kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ketorolaakille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aikaisemmin todettu gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama.

Ketorolaakki on vasta-aiheista potilaille, joilla aiemmin on havaittu yliherkkyyttä tulehduskipulääkkeille sekä potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai jokin muu prostaglandiinisynteesin estäjä on aiheuttanut allergisen reaktion (näillä potilailla on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita).

Kuten muut tulehduskipulääkkeet, myös ketorolaakki on vasta-aiheista vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniinitaso yli 442 mikromol/l) tai riski munuaistoiminnan heikkenemiseen nesteenpoiston tai kuivumisen vuoksi.

Viimeinen raskauskolmannes, synnytys tai imettäminen (ks. kohta 4.6).

Maksakirroosi.

Profylaktisena kipulääkkeenä ennen leikkausta, koska se estää verihiutaleiden aggregaatiota, ja leikkauksen aikana kasvavan verenvuotoriskin vuoksi.

Epäilty tai todettu aivoverenvuoto.

Leikkaus, johon on liittynyt suuri verenvuotoriski tai epätäydellinen hemostaasi. Potilaat, joilla on suuri verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö.

Samanaikainen käyttö pentoksifylliinin kanssa lisääntyneen verenvuototaipumuksen vuoksi (ks. kohta 4.5).

Neuraksiaalinen puudutus (epiduraali tai intratekaali), koska valmiste sisältää alkoholia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketorolaakki voi olla yhteydessä suureen riskin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta, vastaavastikuin eräillä muilakin NSAID-lääkkeillä, erityisesti kun niitä käytetään muuhun kuin hyväksytyyn indikaatioon ja/tai pitkän aikaa yhtäjaksoisesti (katso myös kohdat 4.1, 4.2 ja 4.3).

Toradolin samanaikaista käyttöä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääke) kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 selektiiviset salpaajat, tulee välttää.

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

Iäkkäät:

Ikkäillä NSAID-lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, erityisesti gastrointestinaaliverenvuoto ja puhkeama, jotka voivat johtaa kuolemaan, ovat yleisempiä (katso 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 verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Klinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella koksibien ja eräiden muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina jatkuvasti käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois ketorolaakia koskevien tietojen perusteella.

Ketorolaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hallitsematonta 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).

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 varoittavia oireita tai aikaisemmin todettua vakavaa gastrointestinaalitapahtumaa.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Heikkokuntoiset potilaat sietävät näitä haittavaikutuksia yleensä huonommin. Suurin osa tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneistä kuolemaan johtaneista gastrointestinaalisista tapahtumista on raportoitu iäkkäillä ja/tai huonokuntoisilla potilailla.

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 (katso 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 taimuuta lääkettä, joka lisää gastrointestinaalista riskiä (katso ala ja kohta 4.5).

Potilailla, joilla on aikaisemmin todettu gastrointestinaalista toksisuutta, varsinkin iäkkäämmillä potilailla, 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 varfariini, serotoniinin takaisinoton estäjä tai verihutaleisiin vaikuttavia aineita, kuten aspiriini, tulee kehottaa varovaisuuteen.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, gastrointestinaalisten komplikaatioiden ilmaantuvuus voi lisääntyä ja vaikeusaste nousta, kun laskimoon annetun ketorolaakin annosta nostetaan tai hoidon kesto pitenee. Kliinisesti vakavan gastrointestinaalisen verenvuodon riski riippuu annoksesta. Tämä koskee erityisesti iäkkäitä potilaita, joiden keskimääräinen vuorokausiannos on yli 60 mg/vrk. Aiemmin sairastettu ulkustauti lisää vakavien gastrointestinaalisten komplikaatioiden kehittymisen mahdollisuutta ketorolaakkihoidon aikana.

Kun gastrointestinaalista verenvuotoa tai haavaumia esiintyy potilailla, jotka saavat Toradolia, hoito on keskeytettävä.

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

Tulehduskipulääkkeisiin, mukaan lukien ketorolaakki, saattaa liittyä lisääntynyt riski ruoansulatuskanavan anastomoosivuodolle. Tiivis lääketieteellinen seuranta ja varovaisuus on suositeltavaa, kun ketorolakia käytetään ruoansulatuskanavan leikkauksen jälkeen.

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai toksista epidermaalista nekrolyysia liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa

näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Toradolín käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vaikutukset munuaisiin:

Koska ketorolaakki on tehokas prostaglandiinisynteesin estäjä, Toradolia ja muita tulehduskipuäkkeitä tulee antaa varoen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on joskus ollut munuaissairaus. Varovaisuutta tulisi noudattaa, koska Toradolín taimuiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaa munuaistoksisuutta on havaittu potilailla, joiden tila johtaa verivolyymín ja munuaisverenkierron vähenemiseen. Munuaisten prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Toradolín anto näille potilaille saattaa aiheuttaa annosriippuvaisen munuaisten prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Suurin riski tähän reaktioon on vanhuksilla, nesteenpoistolääkitystä saavilla potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3). Toradol-lääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan munuaisten toiminta usein palautuu lääkitystä edeltävälle tasolle.

Anafylaktiset reaktiot:

Anafylaktisia reaktioita (mm. anafylaksia, bronkospasmi, ohimenevä punoitus erityisesti kasvojen ja kaulan alueella, ihottuma, hypotensio, kurkunpään turvotus ja angioedeema) saattaa esiintyä potilailla myös ilman aiempia yliherkkyysoireita Toradolille tai muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille. Nitä voi ilmetä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastista reaktioherkkyyttä (esim. astma) ja nenäpolyyppeja. Anafylaktiset reaktiot voivat olla kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.3). Siksi Toradolia pitää antaa varoen potilaille, joilla on joskus ollut astma tai joilla on nenäpolyyppeja, angioedeema tai bronkospasmeja.

Vereen kohdistuvat vaikutukset:

Toradol estää verihiutaleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaika. Verihiutaleiden toiminta palautuu normaaliksi 24–48 tunnin sisällä Toradol-lääkityksen lopettamisesta, kun taas asetyylisalisyylihapolla on pitempi vaikutus. Veren hyytymishäiriöistä kärsiviä potilaita on seurattava huolellisesti Toradol-hoidon aikana. Vaikka tutkimukset eivät osoita merkittävää interaktiota Toradolín javarfariinin tai hepariinin välillä, Toradolín samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkityksen kanssa, kuten terapeuttinen antikoagulanttilääkitys varfariinilla, profylaktinen pieniannoksinen (2500–5000 yksikköä 12 tunnin välein) hepariinilääkitys ja dekstraanilääkitys, voi aiheuttaa lisääntynyttä vuotoriskiä. Toradolia tulisi antaa tälaisille potilaille erittäin varovaisesti ja heitä tulisi tarkkailla huolellisesti lääkityksen aikana (ks. kohta 4.5).

Toradolín rekisteröinnin jälkeen on raportoitu Toradol-injektionesteen perioperatiiviseen käyttöön littyen leikkauksen jälkeisiä verenpurkauksia ja muita haavan vuoto-oireita. Lääkärin pitäisi olla tietoinen mahdollisesta vuotoriskistä, siloin kun hemostaasion kriittinen, mm. eturauhasen poistoleikkauksessa, nielurisojen poistoleikkauksessa tai kosmeettisessa kirurgiassa (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset fertilitettiin:

Ketorolaakin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ketorolaakkihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Nesteen kertyminen ja turvotus

Nesteen kertymistä, kohonnutta verenpainetta ja turvotuksia on raportoitu ketorolaakkihoidon yhteydessä. Siksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Toradolia potilailla, joilla on sydämen dekompensointi, korkea verenpaine tai vastaavia tiloja.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen probenisisidihoidon yhteydessä, sillä ketorolaakin farmakokinetiikassa on raportoitu muutoksia tätä yhdistelmää käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen metotreksaattihoidon yhteydessä, sillä joidenkin prostaglandiinin synteesiä estävien lääkkeiden on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Ketorolaakki ei aiheuta riippuvuutta. Vieroitusoireita ei ole havaittu laskimoon annetun ketorolaakin äkillisen lopettamisen yhteydessä.

Toradoli sisältää e tanolia

Tämä lääkevalmista sisältää 100 mg alkoholia (etanolia) jokaisessa millilitrassa, mikä vastaa 100 mg/ml (10 % w/v), mikä vastaa alle 3 ml olutta tai 1 ml viiniä. Tämä lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta merkittäviä vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Antikoagulantit: NSAID-lääkkeet voivat lisätä antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Antitromboottiset aineet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4). Ketorolaakki estää verihutaleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaikaa. Verihutaleiden toiminta palautuu normaalksi 24–48 tunnin sisällä ketorolaakkilääkityksen lopettamisesta, kun taas asetyylisalisyylihappo on pitempi vaikutus.

Vakavien tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten riski voi olla kohonnut potilailla, jotka parhaillaan käyttävät asetyylisalisyylihappoa (ASA) tai muita tulehduskipulääkkeitä.

Kun Toradolia annetaan samanaikaisesti pentoksifylliiniin kanssa, verenvuototaipumus kasvaa (ks. kohta 4.3).

Toradolin ja probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena ketorolaakin plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus pienenevät, ketorolaakin plasmapitoisuudet nousevat ja puoliintumisaika pitenee.

Eräiden prostaglandiinisynteesin estäjien on todettu alentavan metotreksaatin puhdistumaa ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Joidenkin prostaglandiinisynteesin estäjien (mm. Toradol) on raportoitu vähentävän munuaisissa tapahtuvaa litiumin puhdistumaa, mikä johtaa plasman litiumpitoisuuden nousuun. Litiumin plasmakonsentraation nousua on raportoitu samanaikaisen ketorolaakkilääkityksen yhteydessä.

Ketorolaakkitrometamiini ei muuta digoksiinin sitoutumista proteineihin. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että salisylaatin terapeuttisilla pitoisuuksilla (300 mikrog/ml) ketorolaakin sitoutuminen väheni 99,2 %:sta noin 97,5 %:iin. Tämä tarkoittaa sitoutumattoman plasman ketorolaakkipitoisuuden jopa kaksinkertaistumista. Terapeuttisina pitoisuuksina digoksiini, varfariini, ibuprofeeni, naprokseeni, piroksikaami, parasetamoli, fenytoiini ja tolbutamidi eivät muuttaneet ketorolaakkitrometamiinin sitoutumista proteineihin.

Vaikka tutkimukset eivät osoita merkittävää yhteisvaikutusta Toradolin ja varfariinin tai hepariinin välillä, Toradolin samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkityksen kanssa, kuten terapeuttinen antikoagulanttilääkitys varfariinilla, profylaktinen pieniannoksinen (2500–5000 yksikköä 12 tunnin välein) hepariinilääkitys ja dekstraani, voi aiheuttaa lisääntynyttä vuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Toradol-injektioneste vähensi furosemidin diureettista vaikutusta normovoleemisilla, terveillä henkilöillä noin 20 %. Siksi sydämen vajaatoimintaa sairastavia tulisi lääkittää Toradolilla varoen.

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittorien 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 palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Toradolín on osoitettu vähentävän tarvetta samanaikaiseen opiaattilääkitykseen leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa.

Ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkeaineiden ja siklosporiinin samanaikainen käyttö saattaa pahentaa munuaisten vajaatoimintaa, varsinkin kuivumisen yhteydessä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Ketorolaakkia ei saa käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen, synnytyksen eikä imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi ale 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 ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ketorolaakkia eipitäisi käyttää, ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävälle tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella olevalle naiselle annetaan ketorolaakkia, annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt.

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:

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

Tämän vuoksi ketorolaakki on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana ja sitä tulisi käyttää raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen sikiölle koituva riski.

Vaikutukset fertiilitettiin: ks. kohta 4.4.

Ketorolaakki läpäisee istukan noin 10-prosenttisesti.

20. raskausviikon jälkeen ketorolaakin käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten vajaatoiminnasta johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä palautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen supistumista hoidon jälkeen toisella

raskauskolmanneksella, joista suurin osa hävisi hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi ketorolaakki - valmistetta ei pidä antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos ketorolaakki -valmistetta käyttää nainen, joka yrittää tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Antenataalista seuranta oligohydramnionin ja valtimotiehyen supistumisen varalta tulee harkita, kun ketorolaakille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 eteenpäin. Ketorolaakki on lopetettava, jos havaitaan oligohydramnion tai valtimotiehyen supistumista.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinin synteesin estäjät voivat altistaa sikiön:

- kardiopulmonaaliselle toksisuudelle (johon liittyy ennenaikainen valtimotiehyen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti);

- munuaisten toimintahäiriölle (katso edellä);

äidille ja vastasyntyneelle raskauden lopussa:

- mahdolliselle vuotoajan pidentymiselle, tämä on aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi ilmaantua hyvin pienilläkin annoksilla;

- kohdun supistusten estämiselle, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Tästä syystä ketorolaakki on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Synnytys

Toradol on kontraindisoitu synnytyksen edellä ja synnytyksen aikana, koska prostaglandiinisynteesiä estävästä vaikutuksestaan johtuen se voi vaikuttaa haitallisesti sikiön verenkiertoon ja estää kohdun supistumista ja siten lisätä kohdun, sikiön ja vastasyntyneen verenvuotovaaraa (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ketorolaakin ja sen metaboliittien on osoitettu kulkeutuvan sikiöön ja eläinten maitoon. Ihmisen rintamaidosta on havaittu pieniä ketorolaakkipitoisuuksia, joten ketorolaakki on vasta-aiheista imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Toradolin käytöstä voi joillekin potilaille aiheutua uneliaisuutta, huimausta, unettomuutta tai masennusta. Jos potilas saa näitä tai muita vastaavanlaisia haittavaikutuksia, ne saattavat vaikuttaa tarkkuutta vaativien tehtävien suorittamiseen.

4.8 Haittavaikutukset

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Toradolin markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutusten esiintymistiheysluokitus edustaa eri lähteistä saatujen tietojen mukaista suurinta esiintymistiheyttä.

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset, joita voi esiintyä Toradolilla hoidetuilla potilailla:

| Elinjärjestelmä | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Tuntematon |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Sydän | | | Sydämen vajaatoiminta | Sydämentykytys, sydämen |

| | | | | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | harvallyöntisyys |
| Veri ja imukudos | | | Trombosytopenia | hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä |
| Hermosto | Päänsärky, huimaus | Makuhäiriöt | Kouristukset, | Levottomuus |
| Silmät | | Epänormaali näkö | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | Kuulon heikkeneminen | Tinnitus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Astma, hengenahdistus | Keuhkoedeema | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu/-tuntemukset, ripuli, kuiva suu, täyden tunne | Veriset ulosteet, verioksenus, suutulehdus, haavainen suutulehdus, oksentelu, ilmavaivat, ummetus, gastriitti | Paksusuolitulehduksen paheneminen, Crohnin tauti, perforaatio tai gastrointestinaalinen verenvuoto | Röyhtäily, esofagiitti, maha-suolikanavan haavaumat, paksuolen haavaumat, pankreatiitti, peptinen haavauma |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Lisääntynyt virtsaamistiheys, virtsaretentio | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, kylkikipu (mihin voi liittyä verivirtsaisuus ja/tai atsetomia). | Interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, virtsainkontinenssi |
| Iho ja ihonalainen kudος | Hikoilu | Urtikaria, purppura, kutina | Kesivä ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi | Angioedeema, lääkkeisiin liittyvä yleistynyt eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihaskipu | | |
| Verisuonisto | | | Leikkauksen jälkeinen haavaverenvuoto, hypertensio, hypotensio | Mustelmat, punastuminen, kalpeus, |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Turvotus | Kova jano, voimattomuus | | Pistoskohdan reaktiot, kuume, rintakipu |
| Immuunijärjestelmä | | | Anafylaksia, kuten keuhkoputkien supistuminen, punastuminen, ihottuma, hypotensio, kurkunpään turvotus | |
| Psyykkiset häiriöt | Uneliaisuus | Epänormaali ajattelu, depressio, unettomuus, hermostuneisuus, euforia, heikentynyt | Epänormaalit unet, hallusinaatiot | Ahdistuneisuus, psykoottiset reaktiot |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|-----------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | keskittymiskyky | | |
| Aineen- vaihdunta ja ravitseminen | | | | Ruokahaluttomuus, hyperkalemia, hyponatremia |
| Infektiot | | | | Aseptinen aivokalvotulehdus |
| Maksa ja sappi | | | | Maksatulehdus, kolestaattinen ikterus, maksan vajaatoiminta |
| Sukupuoli- elimet ja rinnat | | | | Naisen hedelmättömyys |
| Tutkimukset | | | | Pidentynyt verenvuotoaika, seerumin ureapitoisuuden nousu, kreatiniinipitoisuuden nousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset |

Yhden laskimoon annetun ketorolaakkiannoksen jälkeen saattaa esiintyä munuaishaittoja, jotka voivat liittyä Toradolien käyttöön yhdessä muiden munuaisten prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden kanssa, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnan oireita kuten kreatiniinin ja kaliumarvojen kohoamista.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tietojen perusteella koksibien ja joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä) voi liittyä hieman suurentunut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikka ketorolaakin ei ole osoitettu lisäävän verisuonitukoksiin liittyviä tapahtumia, kuten sydänkohtauksia, niiden riskiä ketorolaakkihoidon yhteydessä ei voida sulkea pois, koska tietoja ei ole riittävästi.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

Seuraavat tiedot on kerätty kuudesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa oli yhteensä 660 potilasta. Näistä 151 potilasta sai 30 mg Toradolia kerta-annoksena ja 509 potilasta sai useampia annoksia korkeintaan viisi vuorokautta kestäväen hoitojakson aikana leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon.

Tavallisimmat tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (10-13 % potilaista): Uneliaisuus ja pahoinvointi.

Esiintymistiheydellä 4-9 % tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset: Päänsärky, oksentelu ja injektiokohdan kipu.

Esiintymistiheydellä 2-3 % tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset: Hikoilu, huimaus ja vasodilataatio.

Harvinaisemmat (< 1 %) tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset:

Hermosto: Unettomuus, suun kuivuminen, epänormaalit unet, ahdistus, masennus, harhatuntemukset, hermostuneisuus, paranoia, puhehäiriö, euforia, lisääntynyt libido, kova jano, keskittymisvaikeus, kihotus, makuaistin häiriö.

Ruoansulatuselimistö: Ilmavaivat, anoreksia, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriö, täysinäisyyden tunne, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruoansulatuskanavan kipu, veriripuli, kurkkukipu, epänormaalit maksa-arvot, verenvuoto peräsuolesta, suutulehdus.

Sydän: Rintakipu, takykardia, sydämentykytys

Verisuonisto: Kohonnut verenpaine, verenvuoto, keuhkopöhö, pyörtyminen, ventrikulaarinen takykardia, kalpeus, punoitus.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat: Ärsytys injektiokohdassa, voimattomuus, kuume, vilunväristykset, selkäkipu, kipu, niskakipu.
Silmät: Näköhäiriö, kahtena näkeminen, verkkokalvon verenvuoto.
Kuulo ja tasapainoelin: Korvien soiminen.
Luusto, lihakset ja sidekudos: Lihaskipu, lihaksen nykiminen.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Astma, lisääntynyt yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto, nikotus, nuha.
Iho ja ihonalainen kudos: Kutina, ihottuma, ihonalainen mustelma, ihoreaktio,
Munuaiset ja virtsatie: Virtsaamisvaikeus, virtsaretentio, vähävirtsaisuus, lisääntynyt virtsaamistiheys.
Sukupuolielimet ja rinnat: Emätintulehdus.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Turvotus, hypokalemia, hypovolemia.
Veri ja imukudos: Anemia, hyytymishäiriö ja purppura.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Toradolin yksittäisiin yliannostustapauksiin on liittynyt mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, hyperventilaatiota, maha- tai pohjukaissuolihaava ja/tai syövyttävä mahatulehdus ja munuaisten vajaatoiminta. Oireet ovat hävinneet lääkityksen loputtua.

Yliannostustapauksissa voi ilmetä ruoansulatuskanavan verenvuotoa. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä hypertensiota, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityslamaa ja koomaa.

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja ne voivat ilmetä yliannostuksen seurauksena.

Hoito

Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava ja tavanomaista tukihoidoa on annettava.

Ketorolaakkiyliannostuksen hoitoon ei ole erityistä antidoottia. Dialyysi ei merkittävästi puhdistakaan ketorolaakkia verenkierrosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet
ATC-koodi: M01AB15

Toradol on ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ryhmään (NSAID) kuuluva tehokas lääke, jolla on kipua ja tulehdusta lievittävä sekä kuumetta alentava vaikutus. Estämällä syklo-oksigenaasia Toradol estää prostaglandiinisynteesiä. Toradol on [-]S-enantiomeerin ja [+]R-enantiomeerin raseeminen seos. [-]S-enantiomeerilla on kipua lievittävä vaikutus. Toradolilla ei eläimillä ole merkittäviä keskushermostovaikutuksia. Toradolilla ei ole sedatiivisia eikä anksiolyyttisiä ominaisuuksia.

Toradolilla ei ole vaikutuksia sentraalisiin opiaattireseptoreihin eikä hengitykseen. Se ei myöskään pahenna opiaattien aiheuttamaa hengityslamaa eikä sedaatiota.

5.2 Farmakokineetiikka

Ketorolaakki imeytyy lihaksensisäisen annoksen jälkeen nopeasti ja täydellisesti. Annettaessa kerta-annoksena 30 mg lihaksensisäisesti huippupitoisuus 2,2-3,0 mikrog/ml plasmassa saavutetaan noin 50 minuutissa, laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 minuutissa. Analgeettinen vaikutus saavutetaan 0,5 tunnissa ja maksimivaikutus 1–2 tunnissa. Vaikutus kestää keskimäärin 4–6 tuntia.

Ketorolaakin farmakokineetiikka on lineaarinen. *Steady state* -taso saadaan kuuden tunnin välein tapahtuvalla annostelulla neljännen laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Toistuva annostus ei vaikuta poistumaan. Puolintumisaika plasmassa on keskimäärin 5,3 tuntia aikuisilla ja 7 tuntia vanhuksilla (≥ 65 vuotta). Munuaisten vajaatoiminta pidentääpuoliintumisaikaa.

Yli 99 % plasman ketorolaakista on sitoutunut proteineihin. Jakautumistilavuus 10 mg:n/kg laskimon-tai lihaksensisäisen annoksen jälkeen on 0,15 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on annoksesta riippuvainen. Ketorolaakin plasmapitoisuudet ovat kuitenkin alhaiset, joten ketorolaakkie merkittävästi syrjäytyä muita lääkkeitä, mutta muut samaan tapaan sitoutuvat aineet voivat syrjäyttää sen.

Ketorolaakki metaboloituu pääasiassa maksassa konjugaation kautta. Toinen vähemmän tärkeä metaboliitti on p-hydroksimetaboliitti. Ketorolaakki (60 %) ja sen metaboliitit (40 %) erittyvät suurimmaksi osaksi virtsaan (92 %) ja loput (6 %) ulosteeseen. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava erityisen huolellisesti, koska ketorolaakki ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole todettu klinisesti merkittäviä muutoksia ketorolaakin kinetiikassa, vaikka Tmax ja terminaalivaiheen puoliintumisaika pitenevätkin merkittävästi terveisiin vapaaehtoisin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksesta, jossa kantaville rotile ja kaneille annettiin toksisia annoksia ketorolaakkitrometamiinia, ei saatu todisteita teratogeenisuudesta. Rotila todettiin raskausajan pidentymistä ja/tai synnytyksen viivästyistä. Ketorolaakki läpäisee istukan noin 10-prosenttisesti. Ketorolaakkia on osoitettu ihmisen äidinmaidosta pieninä pitoisuuksina.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, natriumkloridi, natriumhydroksidi, suolahappo ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Toradol-injektionestettä *ei saa* sekoittaa pieneen määrään (esim. ruiskussa) morfiinisulfaattia, petidiinihydrokloridia, prometatsiinihydrokloridia tai hydroksitsiinihydrokloridia, koska sen seurauksena ketorolaakki saostuu liuksesta.

Toradol-injektionesteen *voi sekoittaa* fysiologiseen keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai Ringerin liuokseen. Toradol-injektionesteen voi sekoittaa myös aminofylliinin, lidokaiinihydrokloridin, morfiinisulfaatin, petidiinihydrokloridin, dopamiinihydrokloridin, tavallisen ihmisinsuliinin ja hepariininatriumin kanssa, jos ne sekoitetaan laskimonsisäiseen liuokseen standardiannostelupullossa tai -pussissa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Toradolia ei pidä käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 x 1 ml, värittömät lasiampullit pahvikotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Toradol-injektionesteen voi sekoittaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai Ringerin liuokseen. Toradol-injektionesteen voi sekoittaa myös aminofylliinin, lidokaiinihydrokloridin, morfiinisulfaatin, petidiinihydrokloridin, dopamiinihydrokloridin, tavallisen ihmisinsuliinin ja hepariininatriumin kanssa, jos ne sekoitetaan laskimonsisäiseen liuokseen standardiannostelupullossa tai -pussissa. Ks. 6.2 Yhteensopimattomuudet.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Tanska

Edustaja

Atnahs Pharma Nordics A/S
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108,5.tv
DK-2300 København S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10519

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. syyskuuta 1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TORADOL® 30 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ketorolaktrometamol 30 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml TORADOL 30 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg alkohol (etanol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Måttliga till svåra postoperativa smärtor.

Endast för användning på sjukhus. Behandlingstiden är högst 2 dygn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Normal dos är 10–30 mg intramuskulärt eller intravenöst som engångsdos var 4:e till 6:e timme enligt behov. Doseringen beror på premedicinering och anestesiemetod.

Omedelbart efter ingreppet kan Toradol ges i dosen 30 mg varannan timme. Maximal dygnsdos är 120 mg.

Behandling med intravenös eller intramuskulär bolusdos bör inte överskrida två dagar och behandling med intravenös infusion bör inte överskrida 24 timmar.

För patienter över 65 år är dygnsdosen maximalt 60 mg.

Vid nedsatt njurfunktion (serumkreatinin 170–440 mikromol/l) rekommenderas att normaldosen halveras. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 440 mikromol/l) bör ej behandlas med Toradol.

Lägsta effektiva dos ska användas. För att erhålla ytterligare smärtlindring eller om den anxiolytiska och sedativa effekten av morfin önskas, kan Toradol kombineras med morfin. Dosen av morfin bör då reduceras. Intravenösa bolusdoser ska ges som injektioner under minst 15 sekunder, intramuskulära injektioner ges långsamt och djupt in i muskeln.

Toradol bör ej ges till barn under 16 år.

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).

Administreringssätt

Toradol är avsett för intramuskulär injektion eller intravenös bolusinjektion. Intravenösa bolusdoser ska ges under minst 15 sekunder. Toradol ska inte användas för epidural eller spinal administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ketorolak eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktivt magsår eller sår i tolvfingertarmen eller anamnes på gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation.

Ketorolak är kontraindicerat hos patienter som tidigare visat på överkänslighet mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och patienter som fått symptom på allergiska reaktioner vid intag av acetylsalicylsyra eller andra prostaglandinsynteshämmare (allvarliga anafylaktiska reaktioner har observerats hos dessa patienter).

Ketorolak, liksom andra NSAID, är kontraindicerat hos patienter med svår hjärtsvikt.

Måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 442 mikromol/l) eller risk för nedsatt njurfunktion på grund av minskade vätskevolymmer eller dehydrering.

Tredje trimestern av graviditeten, under förlossning eller amning (se avsnitt 4.6).

Levercirros.

Som profylaktiskt analgetikum före operation på grund av den trombocyt aggregationshämmande effekten, samt under operation p.g.a. ökad blödningsrisk.

Misstänkt eller bekräftad cerebrovaskulär blödning.

Operation med stor blödningsrisk eller ofullständig hemostas. Patienter med ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med acetylsalicylsyra eller NSAID.

Samtidig användning med pentoxifyllin p.g.a. ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

Neuraxial (epidural eller intratekal) bedövning p.g.a. läkemedlets etanolinnehåll.

4.4 Varningar och försiktighet

Epidemiologiska uppgifter tyder på att ketorolak, liksom andra NSAID, kan vara associerat med en hög risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar, speciellt vid användning utanför godkända indikationer och/eller vid förlängd användning (se även avsnitt 4.1, 4.2 och 4.3).

Samtidig användning av Toradol och andra NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare, bör 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 i samband med NSAID-behandling, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, vissa med fatal utgång (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertoni 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 coxiber och vissa andra NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för ketorolak.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med ketorolak efter noggrant

övervägande. Liknande övervägande ska också göras innan långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, rökning) påbörjas.

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation:

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats med alla typer av NSAID-preparat, när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar i samband med NSAID-behandling, speciellt gastrointestinal blödning eller perforation, vissa med fatal utgång. Försvagade patienter verkar tolerera dessa biverkningar sämre än andra. De flesta fatala gastrointestinala händelser med NSAID inträffade hos äldre och/eller försvagade patienter.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration och perforation är högre vid ökad NSAID-dos hos patienter som tidigare haft ulceration, särskilt om den varit komplicerad med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Dessa patienter ska påbörja sin behandling med lägsta möjliga dos. Kombinationsterapi med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter och även för patienter som behöver samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (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 samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocyttaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra.

I likhet med andra NSAID kan incidensen och allvarlighetsgraden av gastrointestinala komplikationer öka med ökad dos och längre behandlingstid vid intravenös administrering av ketorolak. Risken för kliniskt allvarliga gastrointestinala blödningar är dosberoende. Detta gäller särskilt för äldre patienter vars dygnsdos överstiger 60 mg/dag. Ulkussjukdom i anamnesen ökar risken för utveckling av allvarliga gastrointestinala komplikationer under behandlingen med ketorolak.

Om en gastrointestinal blödning eller ulceration inträffar hos patienter som tar Toradol 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).

NSAID, inklusive ketorolak, kan vara förknippade med ökad risk för gastro-intestinal anastomotiskt läckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av ketorolak efter mag-tarmkirurgi.

Hudreaktioner:

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) eller toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). Patienter har högst risk att drabbas av dessa biverkningar i början av behandlingen. De flesta av dessa biverkningar har förekommit under den första behandlingsmånaden. Behandlingen med Toradol bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Njurpåverkan:

I likhet med andra NSAID bör Toradol ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i anamnesen, då ketorolak är en potent prostaglandinsynteshämmare. Försiktighet bör iaktas då njurtoxicitet observerats vid användning av Toradol eller andra NSAID-läkemedel hos

patienter med tillstånd som leder till nedsatt blodvolym och renalt blodflöde, då den renala prostaglandinsyntesen stöder upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av Toradol orsaka dosberoende minskning av prostaglandinsyntesen i njurarna och bidra till utveckling av njursvikt. Patienter med störst risk för denna reaktion är patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leversjukdom, diuretikabehandlade patienter samt äldre (se avsnitt 4.3). I allmänhet återställs utgångsläget för njurfunktionen när behandling med Toradol har avslutats.

Anafylaktiska reaktioner:

Anafylaktiska reaktioner (bl.a. anafylaxi, bronkospasm, övergående rodnad särskilt i ansiktet och på halsen, utslag, hypotoni, laryngealt ödem och angioödem) kan också inträffa hos patienter utan känd överkänslighet mot Toradol eller andra NSAID. Dessa reaktioner kan också inträffa hos patienter med angioödem, bronkospasmiska reaktioner (såsom astma) och nasala polyper i anamnesen. Anafylaktiska reaktioner kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.3). Toradol bör därför användas med försiktighet hos patienter med astma i anamnesen och hos patienter med nasala polyper, angioödem eller bronkospasmer.

Hematologiska effekter:

Toradol hämmar trombocyttaggregationen, minskar tromboxankoncentrationen och förlänger blödningstiden. I motsats till acetylsalicylsyras långtidseffekt, återvänder trombocytfunktionen till det normala inom 24–48 timmar efter att behandlingen med Toradol har avbrutits. Patienter med koagulationsstörningar bör följas noggrant under behandling med Toradol. Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan Toradol och warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med Toradol och läkemedel som påverkar hemostasen, såsom terapeutisk antikoagulantibehandling med warfarin, profylax med lågmolekylära hepariner (2 500–5 000 enheter per 12 timmar) och dextraner, vara associerad med ökad risk för blödning. Administrering av Toradol till dessa patienter bör genomföras med särskild försiktighet, och patienterna monitoreras noggrant (se avsnitt 4.5).

Vid användning efter marknadsintroduktionen har postoperativa hematom och andra tecken på blödning från operationssåret rapporterats i samband med användning av Toradol injektionsvätska vid operation. Läkare bör vara medvetna om den potentiella risken för blödning från operationssåret vid de tillfällen då strikt hemostas är av vikt såsom exempelvis, men inte begränsat till, prostataresektion, tonsillektomi eller kosmetisk kirurgi (se avsnitt 4.5).

Effekter på fertilitet:

Användning av ketorolak kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av ketorolak övervägas.

Vätskeretention och ödem

Vätskeretention, hypertoni och ödem har rapporterats vid behandling med ketorolak, och Toradol ska därför användas med försiktighet hos patienter med hjärtdekomensation, hypertoni eller liknande tillstånd.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med probenecid då svängningar i ketorolaks farmakokinetik rapporterats vid denna behandlingskombination.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med metotrexat då vissa prostaglandinsynteshämmande läkemedel har rapporterats orsaka en minskning av metotrexat-clearance och därmed eventuellt öka metotrexats toxicitet.

Läkemedelsmissbruk och -beroende

Ketorolak är inte beroendeframkallande. Inga utsättningsymtom har observerats vid abrupt utsättning av ketorolak som administrerats intravenöst.

Toradol innehåller etanol

Detta läkemedel innehåller 100 mg alkohol (etanol) i varje ml, vilket motsvarar 100 mg/ml (10 %

w/v). Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarande mindre än 3 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Antikoagulantia: NSAID kan öka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Antitrombotiska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4). Ketorolak hämmar trombocytaggregationen, minskar tromboxankoncentrationen och förlänger blödningstiden. I motsats till acetylsalicylsyras långtidseffekt, återvänder trombocytfunktionen till det normala inom 24–48 timmar efter att behandlingen med ketorolak har avbrutits.

Samtidig behandling med acetylsalicylsyra (ASA) eller andra NSAID-läkemedel ökar risken för allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

När Toradol administreras samtidigt med pentoxifyllin ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.3).

Probenecid minskar distributionsvolymen och clearance av ketorolak med ökade plasmakoncentrationer och förlängd halveringstid för ketorolak som följd vid samtidig administrering av Toradol och probenecid.

För vissa prostaglandinsynteshämmare har minskat clearance av metotrexat rapporterats, med möjlig ökad toxisk effekt som följd.

Hämning av litiums renala clearance, med ökade plasmakoncentrationer av litium som följd, har rapporterats för vissa prostaglandinsynteshämmare (bl.a. Toradol). Fall av ökade plasmakoncentrationer av litium under behandling med ketorolak har rapporterats.

Ketorolaktrometamin påverkar inte digoxins proteinbindning. *In-vitro* studier indikerar att vid terapeutiska koncentrationer av salicylat (300 mikrogram/ml) minskade bindningen av ketorolak från 99,2 % till cirka 97,5 %, vilket ledde till t.o.m. en fördubbling av koncentrationen av obundet ketorolak i plasma. Terapeutiska koncentrationer av digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin och tolbutamid påverkade inte ketorolaktrometamins proteinbindning.

Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan Toradol och warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med Toradol och läkemedel som påverkar hemostasen såsom terapeutisk antikoagulantibehandling med warfarin, profylax med lågmolekylära hepariner (2 500–5 000 enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerad med ökad risk för blödning (se avsnitt 4.4).

Toradol injektionsvätska har hos friska personer med normal blodvolym visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid med ca 20 %. Särskild försiktighet bör därför iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt.

Antiinflammatoriska läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Risk för ytterligare nedsättning av njurfunktion finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med cyklooxygenashämmare. Detta kan leda till akut njursvikt som vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare/angiotensin-II-antagonister ska användas med försiktighet, särskilt för äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet

under behandlingen.

Toradol givet vid post-operativ smärta har visats minska behovet av samtidig behandling med opioidanalgetika.

Samtidig behandling med NSAID och ciklosporin kan förvärra njursvikt, särskilt vid dehydrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ketorolak är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten, under förlossning och amning (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller fosterutvecklingen. 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 visat sig leda till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska ketorolak användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ketorolak används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första/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 hypertoni)
- 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 ketorolak är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska ketorolak användas endast om den potentiella fördelen med behandlingen överväger den potentiella risken för fostret.

Se avsnitt 4.4 om effekter på fertilitet.

Cirka 10 % av ketorolak passerar över placentan.

Efter den 20:e graviditetsveckan kan användning av ketorolak orsaka oligohydramnios på grund av fosterns njursvikt. Detta kan inträffa kort efter påbörjad behandling och är vanligtvis reversibel efter avslutad behandling. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern av graviditeten, varav de flesta försvann efter att behandlingen avslutats. Därför ska ketorolak inte ges under graviditetens första och andra trimester, såvida det inte är absolut nödvändigt. Om ketorolak används av en kvinna som försöker bli gravid eller tas under den första eller den andra trimestern av graviditeten, måste dosen hållas så låg som möjligt och behandlingens varaktighet så kort som möjligt. Prenatal övervakning av oligohydramnios och förträngning av ductus arteriosus bör övervägas vid exponering för ketorolak i flera dagar från den 20:e graviditetsveckan och framåt. Ketorolac bör avbrytas om oligohydramnios eller ductus arteriosus förträngning observeras.

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

- kardiopulmonell toxicitet (med för tidig förträngning/okklusion av ductus arteriosus och pulmonell

hypertoni);

- njurdysfunktion (se ovan);

för modern och den nyfödda i slutet av graviditeten:

- möjlig förlängning av blödnings tiden, anti-aggregationseffekt, som kan uppträda även vid mycket låga doser;

- förhindrar livmoderssammandragningar, vilket leder till försenad eller långvarig förlossning.

Av denna anledning är ketorolak kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Förlossning

Toradol är kontraindicerat före och under förlossning eftersom dess prostaglandinsynteshämmande effekt kan ha negativ inverkan på fostercirkulationen och hämma uteruskontraktioner, vilket kan öka risken för blödningar i livmodern, hos fostret och hos det nyfödda barnet (se avsnitt 4.3).

Amning

Tillgängliga data har visat att ketorolak och dess metaboliter passerar över till fostret och utsöndras i mjölk från djur. Ketorolak förekommer i human bröstmjölk med låga koncentrationer, därför är ketorolak kontraindicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som använder Toradol kan uppleva biverkningar såsom dåsighet, yrsel, sömnlöshet eller depression. Om patienten får dessa eller andra liknande biverkningar kan det påverka utförandet av aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen:

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen av Toradol.

Frekvensklassificeringen för biverkningarna representerar den högsta frekvensen enligt data från olika källor.

Biverkningar listade nedan kan ses hos patienter behandlade med Toradol:

| Organsystem | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Ingen känd frekvens |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| Hjärtat | | | Hjärtsvikt | Hjärtklappning, bradykardi |
| Blodet och lymfsystemet | | | Trombocytopeni | hemolytiskt uremiskt syndrom |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, yrsel | Smakförändringar | Konvulsioner, | Rastlöshet |
| Ögon | | Synförändringar | | |
| Öron och balansorgan | | | Hörselnedsättning | Tinnitus |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Astma, dyspné | Lungödem | |
| Magtarmkanalen | Illamående, | Melena, | Försämring av kolit, | Rapningar, esofagit, |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| | dyspepsi, buksmärta/-besvär, diarré, muntorrhet, mättnadskänsla | hematemes, stomatit, ulcerativ stomatit, kräkningar, flatulens, förstoppning, gastrit | Crohns sjukdom, perforation eller gastrointestinal blödning | sår i magtarmkanalen, sår i tjocktarmen, pankreatit, peptisk sår |
| Njurar och urinvägar | | Ökad miktionsfrekvens, urinretention | Akut njursvikt, flanksmärta med eller utan hematuri och/eller azotemi | Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, urininkontinens |
| Hud och subkutan vävnad | Svettning | Urtikaria, purpura, klåda | Exfoliativ dermatit, makulopapulöst utslag, Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys | Angioödem, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Myalgi | | |
| Blodkärl | | | Postoperativ blödning, hypertoni, hypotoni | Hematom, rodnad, blekhet |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Ödem | Omåttlig törst, asteni | | Reaktion vid injektionsstället, feber, bröstsmärta |
| Immunsystemet | | | Anafylaktiska reaktioner som bronkospasm, rodnad, hudutslag, hypotension, laryngealt ödem | |
| Psykiska störningar | Dåsighet | Abnorma tankar, depression, sömnlöshet, nervositet, eufori, koncentrationsstörningar | Abnorma drömmar, hallucinationer | Ångest, psykotiska reaktioner |
| Metabolism och nutrition | | | | Anorexi, hyperkalemi, hyponatremi |
| Infektioner | | | | Aseptisk meningit |
| Lever och gallvägar | | | | Hepatit, kolestatisk gulsot, leversvikt |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | | Kvinnlig infertilitet |
| Undersökningar | | | | Förlängd blödningstid, förhöjt S-urea, förhöjt kreatinin, onormala leverfunktionsvärden |

Efter en intravenös dos av ketorolak kan njurbiverkningar uppstå, som kan vara relaterade till användning av Toradol i kombination med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen i njurarna, till exempel tecken på njursvikt såsom förhöjt kreatinin och kalium.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxibler och vissa NSAID (särskilt i höga doser) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Trots att ketorolak inte har visats öka risken för trombotiska händelser, till exempel hjärtinfarkter, är nuvarande data för begränsad för att utesluta sådan risk i samband med ketorolakbehandling.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar:

Följande data har samlats in från sex kliniska prövningar med totalt 660 patienter. Av dessa fick 151 patienter en engångsdos av 30 mg Toradol och 509 patienter fick flera doser under en behandlingsperiod på upp till 5 dagar för postoperativ smärta.

De vanligaste biverkningarna som observerats i prövningarna (10–13 % av patienterna): Dåsighet och illamående.

Biverkningar som observerades i prövningarna med frekvensen 4–9 %: Huvudvärk, kräkningar och smärta vid injektionsstället.

Biverkningar som observerades i prövningarna med frekvensen 2–3 %: Svette, yrsel och vasodilatation.

Mer sällsynta (< 1 %) biverkningar som observerades i prövningarna:

Centrala och perifera nervsystemet: Sömlöshet, muntorrhet, abnorma drömmar, ångest, depression, parestesier, nervositet, paranoia, talstörning, eufori, ökad libido, omåttlig törst, koncentrationssvårigheter, agitation, smakerändringar.

Magtarmkanalen: Flatulens, anorexi, förstoppning, diarré, dyspepsi, mättnadskänsla, gastrointestinal blödning, gastrointestinal smärta, melena, halsont, onormala leverfunktionsvärden, blödningar i rektum, stomatit.

Hjärtat: Bröstmärta, takykardi, hjärtklappning

Blodkärslor: Hypertoni, blödning, lungödem, synkope, ventrikulär takykardi, blekhet, rodnad.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: Reaktion vid injektionsstället, asteni, feber, frossa, ryggsmärta, smärta, nacksmärta.

Ögon: Synstörning, dubbelseende, retinalblödning.

Öron och balansorgan: Tinnitus.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Myalgi, muskelryckningar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Astma, ökad hosta, dyspné, epistaxis, hicka, rinit.

Hud och subkutan vävnad: Klåda, hudutslag, subkutan hematoma, hudreaktion,

Njurar och urinvägar: Urineringssvårigheter, urinretention, oliguri, ökad miktionsfrekvens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Vaginal infektion.

Metabolism och nutrition: Ödem, hypokalemi, hypovolemi.

Blodet och lymfsystemet: Anemi, koagulationsstörning och purpura.

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

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Enstaka överdoseringar med Toradol har växlande associerats med buksmärta, illamående, kräkningar,

hyperventilation, magsår eller duodenalsår och/eller erosiv gastrit och renal dysfunktion, vilka har upphört efter avbruten dosering.

Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertension, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan förekomma i sällsynta fall.

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter användning av NSAID i terapeutiska doser och kan förekomma efter en överdosering.

Behandling

Patienter ska övervakas och ges sedvanlig stödjande behandling efter en överdosering. Det finns inga specifika antidoter för behandling av ketorolaköverdosering. Dialys renar inte blodet från ketorolak i någon signifikant utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel
ATC-kod: M01AB15

Toradol är ett effektivt icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) med analgetiska egenskaper. Det har även antiinflammatorisk och antipyretisk effekt. Genom att hämma cyklooxygenas hämmar Toradol prostaglandinsyntesen. Toradol är en racemisk blandning av [-]S-enantiomeren och [+]R-enantiomeren. [-]S-enantiomeren har en smärtstillande effekt. Toradol har ingen signifikant effekt på centrala nervsystemet hos djur. Toradol har inga sedativa eller anxiolytiska egenskaper.

Toradol har ingen effekt på centrala opiatreceptorer eller på andningen. Det förvärrar inte heller opiatinducerad andningsdepression eller sederig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intramuskulär administrering absorberas ketorolak snabbt och fullständigt. Efter en intramuskulär engångsdos på 30 mg uppnås maximal plasmakoncentration på 2,2–3,0 mikrog/ml efter cirka 50 minuter, efter en intravenös engångsdos uppnås maximal plasmakoncentration efter cirka 5 minuter. Den analgetiska effekten inträder inom 0,5 timme och når maximal effekt inom 1–2 timmar. Effektdurationen är i medeltal 4–6 timmar.

Farmakokinetiken för ketorolak är linjär. Steady state-nivån uppnås genom administrering var 6:e timme efter den fjärde intravenösa dosen. Inga förändringar i clearance sker efter upprepad dosering. Halveringstiden i plasma är i genomsnitt 5,3 timmar hos vuxna och 7 timmar hos äldre (≥ 65 år). Nedsatt njurfunktion förlänger halveringstiden.

Ketorolak är till mer än 99 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen efter intravenös eller intramuskulär administrering av dosen 10 mg/kg är 0,15 l/kg. Proteinbindningen är dosberoende. Plasmakoncentrationerna av ketorolak är dock låga, varför ketorolak inte i någon större utsträckning tränger undan andra läkemedel, men kan trängas undan av andra substanser med liknande bindning.

Ketorolak metaboliseras huvudsakligen i levern genom konjugering. En annan mindre viktig metabolit är p-hydroximetaboliten. Ketorolak (60 %) och dess metaboliter (40 %) utsöndras till största delen i urin (92 %) och återstoden (6 %) i feces. Patienter med nedsatt njurfunktion bör övervakas särskilt noga eftersom ketorolak och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Inga kliniskt signifikanta förändringar av ketorolakkinetiken har observerats hos patienter med nedsatt leverfunktion, även om T_{max} och terminal halveringstid är signifikant förlängda jämfört med friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En studie på dräktiga råttor och kaniner som gavs toxiska doser av ketorolaktrometamin gav inga bevis för teratogenicitet. Hos råttor sågs förlängd graviditet och/eller försenad förlossning. Cirka 10 % av ketorolak passerar över placentan. Ketorolak har påvisats i låga koncentrationer i human bröstmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Toradol injektionsvätska *får inte* blandas med en liten mängd morfinsulfat, petidinhydroklorid, prometazinhydroklorid eller hydroxizinhydroklorid (t.ex. i en spruta), eftersom detta leder till att ketorolak faller ut ur lösningen.

Toradol injektionsvätska *kan blandas* med fysiologisk koksaltlösning, 5-procentig glukoslösning eller Ringers lösning. Toradol injektionsvätska kan även blandas med aminofyllin, lidokainhydroklorid, morfinsulfat, petidinhydroklorid, dopaminhydroklorid, vanligt humaninsulin och heparinnatrium om de blandas i en intravenös lösning i en flaska eller påse för standarddosering.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Toradol ska inte användas efter utgångsdatum som anges på kartongen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 1 ml, färglösa glasampuller i kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Toradol injektionsvätska kan blandas med fysiologisk koksaltlösning, 5-procentig glukoslösning eller Ringers lösning. Toradol injektionsvätska kan även blandas med aminofyllin, lidokainhydroklorid, morfinsulfat, petidinhydroklorid, dopaminhydroklorid, vanligt humaninsulin och heparinnatrium om de blandas i en intravenös lösning i en flaska eller påse för standarddosering. Se avsnitt 6.2 Inkompatibiliteter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

Lokal företrädare

Atrahs Pharma Nordics A/S
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10519

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 september 1991

Datum för den senaste förnyelsen: 14 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.06.2023