

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Toradol 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller ketorolaktrometamol 30 mg.

Hjälpämne(n) 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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Måttliga till svåra postoperativa smärtor. Akuta uretärstensanfall.

Behandlingen ska endast påbörjas på sjukhus och behandlingstiden bör ej överskrida 2 dagar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Måttliga till svåra post-operativa smärtor

Lägsta möjliga dos bör ges. Dosen bör justeras efter smärtans intensitet och efter hur patienten svarar på behandlingen. Normal dos är 10 mg initialt intramuskulärt eller intravenöst följt av 10-30 mg var 4:e till 6:e timme. Vid behov kan Toradol initialt ges varannan timme. Patienter över 65 år, samt patienter med nedsatt njurfunktion: 10-15 mg var 4-6 timme. Intravenös injektion bör ges under minst 15 sekunder. Dygnsdosen till vuxna bör ej överskrida 90 mg. För patienter över 65 år, patienter med kroppsvikt under 50 kg samt till patienter med nedsatt njurfunktion är dygnsdosen maximalt 60 mg. Behandlingstiden bör ej överskrida 2 dagar. 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).

Uretärstensanfall

30 mg givet intravenöst eller intramuskulärt som singelinjektion. Patienter med avsevärt försämrad njurfunktion (serumkreatinin >440 mikromol/l) bör ej behandlas med Toradol. För att erhålla ytterligare smärtlindring eller om den anxiolytiska och sedativa effekten av morfinanalgetika önskas, kan Toradol kombineras med dessa. Dosen av morfinanalgetika bör då reduceras.

Behandlingskontroll

Eftersom ketorolak och dess metaboliter utsöndras framförallt via njurarna bör patienter med försämrad njurfunktion följas noggrant och doseringen anpassas. Se även avsnitt 4.3.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter som tidigare visat på överkänslighet mot ketorolak eller andra NSAID och patienter som fått symtom på allergiska reaktioner (astma, rinit, urtikaria) vid intag av acetylsalicylsyra eller andra prostaglandinsynteshämmare (allvarliga anafylaxiliknande reaktioner har observerats hos dessa patienter.)
- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter med aktivt peptiskt ulcus, eller anamnes på gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation.
- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter med svår hjärtsvikt, som för andra NSAID.
- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter med måttlig till svår njursvikt (serumkreatinin > 442 mikromol/l) samt hos patienter som p.g.a minskade vätskevolymmer eller dehydrering riskerar njursvikt.
- Ketorolak är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten, under värkarbete, förlossning och amning (se avsnitt 4.6).
- Ketorolak är kontraindicerat som operationsprofylax på grund av den trombocyttaggregationshämmande effekten, samt under operation p.g.a ökad blödningsrisk.
- Ketorolak hämmar trombocytfunktionen och är därför kontraindicerat hos patienter med misstänkt eller bekräftad cerebrovaskulär blödning, hos patienter som genomgått operation med stor blödningsrisk eller ofullständig hemostas, och hos patienter med ökad blödningsrisk.
- Ketorolak är kontraindicerat vid tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Samtidig behandling med acetylsalicylsyra eller NSAID.
- Neuraxial (epidural eller intratekal) administrering p.g.a. läkemedlets etanolinnehåll.
- Samtidig behandling med oxpentifyllin.
- Ketorolak är kontraindicerat hos patienter med levercirros.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kombinationen av ketorolak tillsammans med andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare, vid samma doseringstillfälle bör undvikas.

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 blödning, ulceration och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats med alla typer av NSAID-preparat, inklusive ketorolak, 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 och perforation, vissa med fatal utgång. Försvagade patienter verkar tolerera ulceration eller blödningar sämre än andra. De flesta fatala gastrointestinala händelser med NSAID inträffade hos äldre och/eller försvagade patienter.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökad NSAID-dos, inklusive ketorolak, hos patienter som tidigare haft ulcus, särskilt om den varit komplicerad med blödning och perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Risken för kliniskt allvarliga gastrointestinala blödningar är dosberoende. Dessa patienter ska påbörja sin behandling med den lägsta möjliga dos som finns tillgänglig. Kombinationsbehandling 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 att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

NSAID-preparat, inklusive ketorolak, kan vara förknippade med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av ketorolak efter gastrointestinal kirurgi.

NSAID-preparat bör ges med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerativ kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare har drabbats av gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinal blödning) särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården. Behandling med ketorolak ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Trombocytfunktionen normaliseras inom 24-48 timmar efter ketorolaks utsättande.

I likhet med andra NSAID ökar incidensen och allvarlighetsgraden av gastrointestinala komplikationer med ökad dos och behandlingstid. Risken för kliniskt allvarliga gastrointestinala blödningar är dosberoende. Detta gäller särskilt för äldre patienter vars dagliga dos av ketorolak överstiger 60 mg/dag. Peptiskt magsår i anamnesen ökar risken för att utveckla allvarliga gastrointestinala komplikationer under behandlingen.

Hematologiska effekter

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med koagulationsstörningar, och dessa patienter bör följas noggrant. Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan ketorolak och warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolak och läkemedel som påverkar hemostasen såsom warfarin, profylax med lågmolekylära hepariner (2500-5000 Enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerad med ökad risk för blödning. Administrering av ketorolak till dessa patienter bör genomföras med särskild försiktighet, och patienterna monitoreras noggrant.

Vid användning efter marknadsintroduktionen har postoperativa hematom och andra tecken på blödning från operationssåret rapporterats i samband med användning av ketorolak injektionsvätska, lösning 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.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och toxisk epidermal nekrolis, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Behandlingen med ketorolak bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med ketorolak vid vattkoppor.

Natrium/vätskeretention vid kardiovaskulära tillstånd och perifert ödem

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med hypertoni och/eller hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Vätskeretention, hypertoni och perifert ödem har observerats hos vissa patienter som behandlats med NSAID, inklusive ketorolak, och ketorolak ska därför användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, hypertoni eller liknande tillstånd.

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 NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om ketorolak inte har visats öka risken för trombotiska händelser som hjärtinfarkt är tillgängliga data 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 bör göras innan längre tids behandling av

patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (exempelvis, men inte begränsat till, anafylaxi, bronkospasm, rodnad, utslag, hypotoni, laryngealt ödem och angioödem) kan inträffa hos patienter med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra NSAID eller ketorolak. De kan emellertid också inträffa hos patienter utan känd överkänslighet mot dessa medel. Dessa reaktioner kan också inträffa hos patienter med angioödem, bronkospasmiska reaktioner (såsom astma) och nasala polyper i anamnesen. Anafylaktoida reaktioner, såsom anafylaxi kan ha dödlig utgång. Ketorolak bör därför användas med försiktighet hos patienter med astma i anamnesen och hos patienter med klara eller delvisa symtom av nasala polyper, angioödem och bronkospasm.

Njurpåverkan

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I likhet med andra NSAID bör ketorolak ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i anamnesen, då ketorolak är en potent prostaglandinsynteshämmare. Försiktighet bör iakttas då njurtoxicitet observerats vid användning av ketorolak och andra NSAID-läkemedel hos patienter med tillstånd som leder till nedsatt blodvolym och/eller renalt blodflöde, då den renala prostaglandinsyntesen stöder upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ketorolak eller andra NSAID orsaka dosberoende hämning av prostaglandinsyntesen med nedsatt njurfunktion eller njursvikt som följd.

Patienter med störst risk för denna reaktion är patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leversjukdom, diuretikabehandlade patienter samt äldre. Utsättande av läkemedlet leder vanligen till återhämtning av funktionen.

Förhöjda värden av urea och kreatinin i serum har rapporterats. Clearance av ketorolak är reducerat i ungefärlig proportion till minskning i kreatininclearance. Ketorolak rekommenderas ej till patienter som undergår dialys. Hos patienter med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade renala prostaglandinsyntesen leda till ytterligare försämring av det renala blodflödet. Ketorolak kan, liksom andra antiinflammatoriska läkemedel, öka risken för försämrade njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare. Försiktighet bör iakttas vid behandling av dessa patienter med ketorolak och kontroll av urinutsöndringen, serumurea och kreatinin rekommenderas. Samtidig användning av ketorolak och andra NSAID rekommenderas ej, då det möjligen kan ge upphov till additiva biverkningar.

Försiktighet relaterat till fertilitet

Användning av ketorolak, som alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntes, kan minska fertiliteten 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 ketorolak ska därför användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, hypertoni eller liknande tillstånd.

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

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

Pediatrisk population

Kliniska studier har ej genomförts på barn. Toradol bör därför ej ges till barn under 16 år.

Läkemedelsmissbruk och -beroende

Ketorolak är inte beroendeframkallande. Inga utsättningssymtom har observerats vid abrupt utsättning av ketorolak.

Övrigt

Patienter med SLE löper en större risk för aseptisk meningit (och dess neurologiska följsjukdomar) vid intag av NSAID.

Om kliniska symtom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t ex eosinofili, utslag) bör ketorolak utsättas. Patienter med försämrad leverfunktion har ej uppvisat några kliniskt betydelsefulla förändringar i clearance. Centralt medierade biverkningar såsom dåsigheit är sannolikt betingade av det post-operativa tillståndet och har troligen ej samband med ketorolak.

Toradol 30 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller etanol.

Detta läkemedel innehåller 100 mg alkohol (etanol) i varje ml, vilket motsvarar 100 mg/ml (10% w/v). Mängden i 1ml 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

Det finns en ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning vid samtidig behandling med kortikosteroider och NSAID-preparat (se avsnitt 4.4). NSAID kan förstärka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin. Ketorolak 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 ketorolak har avbrutits.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare och NSAID-preparat (se avsnitt 4.4).

Andra NSAID läkemedel

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

Oxipentifyllin

Samtidig behandling med oxipentifyllin ökar risken för blödningar.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Ketorolak misstänks kunna interagera med metotrexat på samma sätt som övriga NSAID-preparat. Interaktionsmöjligheten har ej utretts men bör undvikas.

Organiska syror såsom NSAID (och även salicylater) hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat i humanfarmakologiska och kliniskt realistiska djurförsök. Den farmakokinetiska interaktionen har setts vid olika doseringar av metotrexat från lågdos till högdos, både hos vuxna och barn. En viss metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat som följd kan också förekomma. Uppenbar risk torde föreligga att effekten av metotrexat, särskilt i onkologisk dosering förstärks om NSAID-preparat används samtidigt. Observera att ett flertal NSAID ej undersökts i detta avseende vilket inte friar preparaten ur interaktionssynvinkel. Som tumregel gäller att man vid högdosbehandling med metotrexat alltid ska undvika samtidig förskrivning av NSAID-preparat. I ett par studier har man inte kunnat verifiera en farmakokinetisk interaktion mellan NSAID (naproxen, ibuprofen, sulindak) och lågdosmetotrexat. Mot detta står två studier där interaktion konstaterats samt några kasuistikfall som talar för potentiella effekter även av lågdos-metotrexat vid psoriasis och reumatoid artrit (se nedan). Den potentiella effekten har dels rört sig om benmärgstoxicitet, dels om hudulceration vid psoriasis, dels om nefrotoxicitet möjligen till följd av hämning av prostaglandinsyntesen i njuren. Sannolikt förklaras den något kontroversiella litteraturen av interindividuell variation i interaktionsbenägenhet. En eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste således övervägas även vid lågdosbehandling med metotrexat. Möjligen är patienter med nedsatt njurfunktion en riskgrupp för denna interaktion. Det finns möjligen skillnader i interaktionspotential mellan olika NSAID men inga jämförande studier har publicerats. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas.

Litium

Hämning av litiums renala clearance, med ökade plasmakoncentrationer av litium som följd, har rapporterats för vissa prostaglandinsynteshämmare. Fall av ökade plasmakoncentrationer av litium under behandling med ketorolak har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

Proteinbindning

Ketorolak trometamin 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 97,5%, vilket ledde till en fördubbling av koncentrationen av obundet ketorolak i plasma.

Terapeutiska koncentrationer av digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin och tolbutamid påverkade inte ketorolaks proteinbindning.

Warfarin

Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan ketorolak och warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolak och läkemedel som påverkar hemostasen såsom warfarin, profylax med lågmolekylära hepariner (2500-5000 Enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerad med ökad risk för blödning.

Experimentella studier visar att ibuprofen och azapropazon förstärker warfarinets effekter på blödningstiden. Ketorolak kan öka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin, samt hämmar trombocyttaggregationen, minskar tromboxankoncentrationen, förlänger blödningstiden och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen vilket torde öka risken för gastrointestinala blödningar hos patienter som står på antikoagulantia. Trombocytfunktionen återvänder till det normala inom 24-48 timmar efter att behandlingen med ketorolak har avbrutits. 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 dessa antikoagulantia *in vitro*. Interaktionspotentialen är störst för fenylbutazon följt av diklofenak, ibuprofen och tenoxicam. Övriga medel är ej undersökta.

Loop-diuretika, tiazidderivat

NSAID kan minska effekten av diuretika. NSAID (propionsyraderivat) inklusive ketorolak har hos friska personer med normal blodvolym visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid (loop-diuretika) med ca 20%, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt.

NSAID kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazidderivat.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister

NSAID kan minska effekten av blodtryckssänkande läkemedel. Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (tex dehydrerade patienter och/eller äldre patienter) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II- antagonist 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 titrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Betareceptorblockerande medel

Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av betareceptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna

interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

Opioidanalgetika

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

Trombocyttaggregationshämmande medel

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning vid samtidig behandling med trombocyttaggregationshämmande medel och NSAID-preparat (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet pga minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Takrolimus

Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet pga minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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 hjärtnisbildning 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 användning av ketorolak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall ketorolak därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ketorolak används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Toradol under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Toradol ska utsättas 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, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan).

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningsstid, en aggregationshämmande effekt som kan förekomma även vid låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning och således öka risken för blödningar i livmodern.

Ovanstående medför att ketorolak är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall ketorolak användas endast då det är absolut nödvändigt.

Se avsnitt 4.4 om försiktighet vid fertilitet.

Ca 10% av ketorolak passerar över placentan.

Värkarbete och förlossning:

Ketorolak är kontraindicerat under värkarbete och förlossning eftersom dess prostaglandinsynteshämmande effekt kan ha negativ påverkan på fostercirkulationen och hämma uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning och således öka risken för blödningar i livmodern.

Amning

Ketorolak och dess metaboliter passerar över till fostret och i modersmjölk hos djur. Ketorolak förekommer i human modersmjölk med låga koncentrationer, därför är ketorolak kontraindicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Patienter som erhåller biverkningar såsom yrsel, dåsighet, asteni, vertigo, sömnlöshet och depression, eller liknande biverkningar, bör dock iaktta försiktighet vid genomförande av aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är från centrala nervsystemet som huvudvärk, yrsel och dåsighet och från mag-tarmkanalen som dyspepsi, illamående, gastrointestinal smärta och irritation. Vid parenteral administrering har smärta vid injektionsstället rapporterats för ca 2% av patienterna.

Biverkningar listade nedan kan ses hos patienter behandlade med Toradol:

Organsystem	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Hjärtat			Hjärtsvikt	Hjärtklappning Bradykardi
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Parestesi Smakföränd- ringar	Konvulsioner Hyperkinesi	
Ögon		Synförändringar		
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning	Tinnitus Yrsel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Astma Dyspné Epistaxis	Lungödem	
Magtarmkanalen	Illamående Dyspepsi Gastrointestinal smärta Diarré	Melena Kräkningar Stomatit Magsår Förstoppning Flatulens Blödningar i rektum Gastrit Ulcerativ stomatit Muntorrhet	Gastrointestinal blödning Gastrointestinal perforation Hematemes Försämring av ulcerös kolit Försämring av Crohns sjukdom	Esofagit Pankreatit Peptisk ulcus Rapningar Mättnadskänsla
Njurar och urinvägar		Ökad miktionsfrek- vens Oliguri Urinretention	Akut njursvikt Flanksmärta med eller utan hematuri och/eller azotemi	Interstitiell nefrit Nefrotiskt syndrom Hemolytiskt uremsikt syndrom
Hud och subkutan vävnad	Svettning	Klåda Urtikaria Rodnad Purpura	Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) Stevens-Johnsons syndrom Exfoliativ dermatit Makulopapulöst utslag,	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Blodkärl			Hypertoni Hypotoni	Hematom Rodnad

Organsystem	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
			Postoperativ blödning	Blekhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Ödem	Asteni Blekhet Omåttlig törst		Reaktion vid injektionsstället Fever Bröstmärta
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner som bronkospasm, laryngealt ödem, hypotension, rodnad och hudutslag	
Psykiska störningar	Dåsighet	Abnorma tankar Depression Eufori Koncentrations- störningar Sömnlöshet Nervositet	Abnorma drömmar Hallucinationer	Ångest Psykotiska reaktioner
Metabolism och nutrition				Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi
Infektioner och infestationer				Aseptisk meningit
Lever och gallvägar				Hepatit Kolestatisk gulsot Leversvikt
Reproduktionsor- gan och bröstkörtel				Kvinnlig infertilitet
Undersökningar		Förhöjda värden av serum aspartat- aminotransferas (S-ASAT)		Förlängd blödningstid Förhöjt S-urea Förhöjt kreatinin Hyperkalemi Hyponatremi Onormala leverfunktions- värden

Exempel på njursjukdomar som kan sättas i samband med användning av Toradol eller andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen är glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt. Även andra njursjukdomar kan uppkomma. Höjning av kreatinin och kalium kan uppkomma efter en dos.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

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 (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4). Trots att ketorolak inte har visats öka risken för dessa händelser är nuvarande data för begränsad för att utesluta sådan risk.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Anafylaxi samt anafylaktoida reaktioner kan ibland ha dödlig utgång.

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 Överdosering

Toxicitet

Begränsad erfarenhet av överdosering. 240 mg/dag i tre dagar till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symptom

Enstaka överdoseringar med ketorolak har växlande associerats med buksmärta, illamående, kräkningar, hyperventilation, peptiskt ulcus och/eller erosiv gastrit och renal dysfunktion, vilka har upphört efter avbruten dosering.

Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertoni, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan förekomma efter intag av NSAID men är sällsynt.

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats efter terapeutisk användning av NSAID och kan förekomma efter en överdosering.

Behandling

Patienter ska omhändertas med symtomatisk och stödjande behandling efter en överdosering av NSAID. Det finns inga specifika antidoter. Dialys renar inte blodet från ketorolak i någon signifikant utsträckning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID
ATC-kod: M01AB15

Ketorolak är ett icke steroidbesläktat antiinflammatoriskt medel med övervägande analgetiska egenskaper. Det har även antiinflammatorisk och antipyretisk effekt. Ketorolak är ett racemat, där såväl den analgetiska som den antiinflammatoriska effekten är knuten till

S(-)enantiomeren. R(+)enantiomeren är farmakologiskt inaktiv. Verkningsmekanismen för den analgetiska, antiinflammatoriska och antipyretiska effekten är hämning av prostaglandinsyntesen. Ketorolak hämmar trombocyttaggregationen och kan förlänga blödningstiden. Ketorolak hämmar den renala prostacyklinsyntesen. 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 avsnitt 4.3 och 4.4.

Ketorolak verkar perifert och binder sålunda ej till opiatreceptorer. Effekten av 30 mg ketorolak givet intramuskulärt är likvärdig med 12 mg morfin. Ketorolak har längre duration än morfin. Efter 6 timmar kvarstår 50% av den maximala analgetiska effekten av 30 mg ketorolak. För 12 mg morfin är motsvarande tid 2-3 timmar. Ketorolak ger ingen centralt medierad sedering eller illamående, påverkar ej tarmmotiliteten och saknar andningsdeprimerande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska informationen är baserad på racematet, men återspeglar farmakokinetiken för den aktiva S(-)enantiomeren efter samtliga administreringsvägar. Biotillgängligheten är 100% efter intramuskulär administrering. Efter en intramuskulär dos på 30 mg uppnås efter ca 50 minuter en maximal plasmakoncentration av 5,8 mikromol/l. Den analgetiska effekten inträder inom ½ timme och når maximal effekt inom 1-2 timmar. På grund av skillnad i verkningsmekanismen kan effekten av intravenöst givet ketorolak sätta in långsammare än för morfinanalgetika givet intravenöst. Effektdurationen är i medeltal 4-6 timmar. Ketorolak är till mer än 99% bundet till plasmaproteiner. Efter en intravenös dos var distributionsvolymen 0,25 l/kg och total plasmaclearance 0,55 ml/min/kg. Farmakokinetiken för ketorolak är linjär. Efter dosering var 6:e timme i ett dygn uppnås steady state nivån. Inga förändringar i clearance sker efter upprepade dosering. Halveringstiden i plasma för ketorolak är i genomsnitt 5,3 timmar. Ketorolak metaboliseras till en inaktiv p-hydroximetabolit. Ketorolak och dess metaboliter (konjugat och p-hydroximetabolit) utsöndras till största delen (91%) i urin och återstoden i feces. Som oförändrad ketorolak utsöndras 58%, 11% utsöndras som p-hydroximetabolit och resten (31%) troligen som konjugat. Begränsad farmakokinetisk dokumentation för de enskilda enantiomererna visar att R(+)enantiomeren har lägre clearance än S(-)enantiomeren.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull.

Förpackningsstorlek: 5 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

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

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11215

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1990-06-29 / 2009-03-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-07