

PRODUKTRESUMÉ

for

Toradol, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

7980

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Toradol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske indeholder 30 mg ketorolactrometamol.

1 ampul med 1 ml injektionsvæske indeholder 30 mg ketorolactrometamol.

Hjælpestof: Natrium, ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kortvarig behandling af moderate til svære, akutte postoperative smerter.

Behandlingen bør påbegyndes på hospital. Behandlingen bør maksimalt strække sig over 2 dage.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne:

Startdosis: 10 mg i.m. eller i.v. efterfulgt af 10-30 mg hver 4.-6. time efter behov.

Den laveste effektive dosis bør benyttes. Højst 90 mg daglig, dog højst 60 mg daglig til ældre.

Behandlingen bør påbegyndes på hospital.

Den maksimale sammenlagte behandlingstid med flere i.m. eller i.v. bolusdoser af Toradol bør højst være 2 dage. Behandling med i.v. infusion af Toradol må højst vare 24 timer.

I.v. bolusdosis af Toradol må ikke gives over kortere tid end 15 sekunder.

I.m. administration bør gives langsomt og dybt i musklen.

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Toradol. (se pkt. 4.4).

Børn

Toradol injektionsvæske bør ikke anvendes til børn under 16 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og effekt.

Ældre (≥ 65 år)

Hos ældre patienter er den terminale plasmahalveringstid for ketorolactrometamol forlænget, og plasmaclearance kan være reduceret i forhold til yngre patienter. Ældre patienter er mere følsomme over for NSAID-præparater og kan være mere udsatte for bivirkninger. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, og reduceret dosis bør anvendes ved behandling af disse patienter. Det anbefales at anvende lavest mulige effektive dosis, og at en total daglig dosis på højst 60 mg ikke bør overskrides. Kontinuerlig i.v. infusion anbefales ikke til ældre patienter, da erfaringen hermed er begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Toradol er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 442 µmol/l). (se pkt. 4.3). Toradol skal anvendes med forsigtighed til patienter med lettere nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 170-442 µmol/l). Toraldosis bør reduceres ved behandling af patienter med lettere nedsat nyrefunktion, ligesom deres nyrefunktion bør monitoreres nøje. Det anbefales at startdosis og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2) reduceres til det halve; en total daglig dosis på 60 mg bør ikke overskrides. Kontinuerlig i.v. infusion anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, da erfaringen hermed er begrænset. Ketorolactrometamol fjernes ikke signifikant fra blodet ved dialyse.

4.3 Kontraindikationer

Toradol er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Overfølsomhed over for andre NSAID-præparater.
- Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
- Aktivt peptisk ulcus eller tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation.
- Svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).
- Svær trombocytopeni.
- Ligesom ved behandling med andre NSAID-præparater er Toradol kontraindiceret hos patienter, hvor acetylsalicylsyre eller andre prostaglandinsyntesehæmmere, som NSAID-præparater, fremprovokerer allergiske reaktioner, så som astma, urticaria eller akut rinit (alvorlige anafylaktisk lignende reaktioner er observeret hos denne patientgruppe).
- Børn under 16 år.
- Moderat eller svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 442 µmol/l) eller ved risiko for nyresvigt grundet hypovolæmi eller dehydrering.
- Profylaktisk analgesi før og under operation grundet hæmning af trombocyttaggregation og dermed øget blødningsrisiko.
- Hos patienter med øget risiko for blødninger, patienter, som har gennemgået operationer med høj blødningsrisiko samt ved mistanke om eller manifest cerebrovaskulær blødning (se pkt. 4.4).

- Hæmoragisk diatese.
- Til patienter i fuld antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.4).
- Epidural eller intratekal administration grundet indhold af alkohol i Toradol injektionsvæske.
- Bronkospasme.
- Hel eller delvis nasalstenose på grund af polypper.
- Samtidig behandling med lithium.
- Samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre eller anden NSAID-behandling
- Samtidig indgift af pentoxifyllin.
- Samtidig indgift af probenecid.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Fødsel (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Epidemiologiske studier tyder på, at Toradol kan være forbundet med stor risiko for alvorlig gastrointestinal toksicitet i forhold til nogle andre NSAID-præparater, især når det bliver brugt udenfor godkendt indikation og/eller i længere perioder (se pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

Bivirkningerne kan minimeres ved at bruge den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2, samt nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Samtidig brug af andre NSAID-præparater, inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere, bør undgås grundet manglende bevis for synergistisk gavnlige effekt og risiko for addition af bivirkninger.

Som ved andre NSAID-præparater, kan allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner også i sjældne tilfælde opstå uden tidligere eksponering for Toradol.

Ældre

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale (se pkt. 4.2). Hos ældre patienter er den terminale plasmahalveringstid af ketorolactrometamol forlænget, og plasmaclearance kan være reduceret. Det anbefales derfor at anvende lavest mulig effektiv dosering.

Gastrointestinale påvirkninger

Der er rapporteret gastrointestinal blødning, ulceration eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med Toradol og alle andre NSAID-præparater. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale lidelser i anamnesen.

Svækkede patienter synes, at tolerere ulceration eller gastrointestinal blødning dårligere end andre patientgrupper. De fleste fatale tilfælde af gastrointestinale lidelser forbundet med NSAID-præparater forekommer hos ældre og/eller svækkede patienter.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID-præparater inklusive Toradol, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt

med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

Som med andre NSAID-præparater kan hyppigheden og alvorligheden af gastrointestinale komplikationer forøges med stigende dosis og behandlingsvarighed. Risikoen for klinisk alvorlig gastrointestinal blødning er ligeledes dosisafhængig. Dette gælder i særdeleshed for ældre patienter, som får en gennemsnitlig daglig dosis af Toradol på over 60 mg/dag. Forudgående peptisk ulcus øger risikoen for udvikling af alvorlige gastrointestinale komplikationer under behandling med Toradol.

Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til ovenfor omtalte patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.

Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med Toradol, skal behandlingen seponeres.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af cox-hæmmere og visse typer NSAID-præparater. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling. Selv om det ikke er dokumenteret, at Toradol øger antallet af tromboser, såsom myokardieinfarkt, er der ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko ved Toradol.

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med Toradol efter nøje overvejelse. Ligeledes bør behandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Der er rapporteret om væskeretention, hypertension og perifere ødemer i forbindelse med anvendelse af Toradol, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med inkompenseret hjertesygdom, hypertension eller lignende tilstande.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned.

Behandling med Toradol bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Fertilitet

Som for alle præparater, der vides at hæmme cyclooxygenase/prostaglandin-syntesen, kan Toradol forringe fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. For kvinder, som har svært ved at blive gravide, eller som får foretaget fertilitetsundersøgelser, skal det overvejes at stoppe Toradol-behandlingen.

Leverpåvirkning

Tæt medicinsk overvågning er nødvendig ved udskrivning af Toradol til patienter med nedsat leverfunktion, da deres tilstand kan forværres.

Som ved andre NSAID-præparater kan en eller flere leverenzym-værdier stige. Gennem længerevarende behandling med Toradol er regelmæssig monitorering af leverfunktionen indiceret som en forholdsregel. Hvis unormale leverfunktionsværdier varer ved eller forværres, hvis der udvikles kliniske tegn eller symptomer på leversygdom, eller hvis andre manifestationer kommer til udtryk (f.eks. eosinofili og udslæt), skal Toradol seponeres. Hepatitis kan opstå uden prodromale symptomer.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Toradol til patienter med hepatisk porfyri, da det kan udløse et anfald.

Nyrepåvirkning

Som for andre NSAID-præparater skal Toradol, på grund af dets udtalte prostaglandinhæmning, anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion eller tidligere nyresygdom. Forsigtighed skal udvises, da der i forbindelse med Toradol og andre NSAID-præparater er observeret nyretoksicitet hos patienter, hvis tilstand har medført et reduceret blodvolumen og/eller reduceret nyregennemblødning. Den renale prostaglandinproduktion er medvirkende til vedligeholdelsen af den renale perfusion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion eller tidligere nyresygdom kan behandling med Toradol eller andre NSAID-præparater forårsage en dosisafhængig reduktion af den renale prostaglandindannelse, som derved kan fremskynde tydelig nedsættelse af nyrefunktionen eller nyreinsufficiens. Patienter, som har størst risiko for denne komplikation, er patienter med nedsat nyrefunktion, hypovolæmi, hjertesvigt, leverdysfunktion, diuretika-brugere, samt ældre patienter (se pkt. 4.3). Ved ophør af behandling med Toradol vil nyrefunktionen sædvanligvis genoprettes til samme niveau som før behandlingens start.

Alle NSAID-præparater kan forårsage nefropati. Hos patienter med risikofaktorer (hypovolæmi eller anden kompromitteret hæmodynamisk tilstand) har parenteral indgivet Toradol været associeret med akut nyreinsufficiens, inklusiv øget serumkreatinin, urinkvælstof og kalium (med eller uden reduceret udskillelse af urin). Disse ændringer er i reglen reversible og nyrefunktionen reetableres vanligt ca. 1 uge efter seponering af Toradol-behandling.

NSAID-præparater kan hæmme den diuretiske virkning og øge den kaliumbesparende virkning af diuretika, hvilket gør det nødvendigt at kontrollere serum-kalium.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner (omfattende, men ikke begrænset til, anafylaksi, bronkospasme, rødme, udslæt, hypotension, larynxødem og angioødem) kan forekomme hos patienter med eller uden tidligere hypersensitivitet over for acetylsalicylsyre, andre NSAID-præparater eller Toradol. Dette kan også forekomme hos patienter med angioødem i anamnesen, bronkospasme (f.eks. astma) og nasale polypper. Anafylaktoide reaktioner, som anafylaktisk shock kan have dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Astma

Hos patienter med astma, sæsonbetinget allergisk rinit, hævelse af næseslimhinden (nasale polypper), kronisk obstruktiv lungesygdom eller kroniske infektioner i luftvejene (især hvis forbundet med allergisk rinitis-lignende symptomer), er reaktioner på NSAID-præparater som forværring af astma (såkaldt intolerans over for analgetika/analgetika-astma), Quinckes ødem eller urticaria mere hyppige end hos andre patienter. Derfor skal særlig forsigtighed udvises hos disse patienter (vær forberedt på opståen af kritisk situation). Dette gælder også for patienter, der er allergiske over for andre substanser, f.eks. med hudreaktioner, pruritus eller urticaria.

Hæmatologisk påvirkning

Toradol hæmmer trombocyttaggregationen, reducerer tromboxankoncentrationen og forlænger blødningstiden. I modsætning til den forlængede effekt af acetylsalicylsyre, ses en normalisering af trombocytfunktionen inden for 24-48 timer efter seponering af Toradol.

Ved anvendelse af Toradol til patienter med koagulationsforstyrrelser skal der udvises stor forsigtighed, og disse patienter skal nøje monitoreres. Selvom undersøgelser ikke har vist signifikant interaktion mellem Toradol og warfarin eller heparin, kan samtidig anvendelse af Toradol og behandlinger, som påvirker hæmostasen, herunder terapeutiske doser af antikoagulantia (warfarin), profylaktisk lavdosis heparin (2500-5000 enheder hver 12. time) og dextraner, være forbundet med en øget blødningsrisiko. Ved anvendelse af Toradol til disse patientgrupper skal der udvises stor forsigtighed, og patienterne skal nøje monitoreres (se pkt. 4.5).

Efter markedsføringen er der, i forbindelse med perioperativ anvendelse af Toradol-opløsning til injektion, rapporteret om postoperative hæmatomer og andre tegn på sårblødninger. Lægen skal være opmærksom på den potentielle risiko for blødning i tilfælde, hvor hæmostase er kritisk omfattende, men ikke begrænset til, fjernelse af prostata, fjernelse af mandlerne samt kosmetisk kirurgi (se pkt. 4.3).

Methotrexat

Forsigtighed anbefales, når Toradol administreres samtidig med methotrexat, da det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmende præparater reducerer methotrexatclearance, og dermed muligvis øger methotrexattoksicitet.

Misbrug/Afhængighed

Toradol har ingen vanedannende egenskaber. Der er ikke observeret abstinenssymptomer efter pludselig seponering af Toradol.

Medicinoverforbrugshovedpine

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin, kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpinebehandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Information om indholdsstofferne

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis.

Dette lægemiddel indeholder 11,68 v/v % ethanol, svarende til 94 mg ethanol pr. ml, hvilket er 282 mg ethanol/dag ved maksimal daglig dosis. Der skal tages højde for dette ved administration til patienter med epilepsi eller leversygdomme samt ved alkoholisme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antikoagulantia:

NSAID-præparater kan øge effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). Selvom undersøgelser ikke har vist signifikant interaktion mellem Toradol og warfarin eller heparin, kan samtidig anvendelse af Toradol og behandlinger, som påvirker hæmostasen, herunder terapeutiske doser af antikoagulantia (warfarin), profylaktisk lavdosis-heparin (2500-5000 enheder hver 12. time) og dextraner, være forbundet med en øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Trombocythæmmende midler og selektive serotoningenoptagelsehæmmere (SSRI):

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Andre NSAID-præparater:

Patienter i samtidig behandling med acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater kan have større risiko for alvorlige NSAID relaterede bivirkninger (se pkt. 4.3).

Kortikosteroider:

Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

Diuretika:

Toradol, injektionvæske reducerer den diuretiske effekt af furosemid med ca. 20 % hos normovolæmiske, raske personer. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med inkomenseret hjertesygdom.

ACE hæmmere:

NSAID-præparater kan reducere virkningen af diuretika og antihypertensiva. Risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, kan være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede eller ældre patienter), når ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-antagonister kombineres med NSAID-præparater. Kombinationen skal derfor administreres med forsigtighed, specielt hos ældre patienter. Patienterne skal være adækvat titrerede og det skal overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initieringen af kombinationsbehandlingen og periodisk derefter.

Smertebehandling:

Det er påvist at Toradol, i forbindelse med postoperativ smertebehandling, reducerer behovet for samtidig opioid analgesi.

Probenecid:

Probenecid er kontraindiceret ved samtidig indgift af Toradol. Ved denne kombination er der rapporteret om ændringer i farmakokinetikken: nedsat plasma-clearance og fordelingsvolumen af ketorolactrometamol samt forøgelse af plasmakoncentration og halveringstid af ketorolactrometamol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin er kontraindiceret ved samtidig indgift af Toradol, da der er set forhøjet blødningstendens (se pkt. 4.3).

Lithium:

For visse prostaglandinsyntesehæmmere er der rapporteret om hæmning af den renale lithiumclearance med deraf følgende forhøjet lithiumkoncentration i plasma. Tilfælde med forhøjede lithiumkoncentrationer i plasma er rapporteret i forbindelse med Toradol-behandling.

Methotrexat:

Forsigtighed anbefales, når Toradol administreres samtidig med methotrexat, da det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmende præparater reducerer methotrexatclearance, og dermed muligvis øger methotrexattoksicitet (se pkt. 4.4).

Digoxin:

Ketorolactrometamol påvirker ikke proteinbindingen af digoxin. *In-vitro* studier indikerer, at bindingen af ketorolactrometamol, ved terapeutisk niveau af salicylat (300 µg/ml), blev reduceret fra ca. 99,2 til 97,5 %. Dette svarer til en potentiel fordobling i plasmakoncentrationerne for ubundet ketorolactrometamol.

Terapeutiske koncentrationer af digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin og tolbutamid påvirker ikke proteinbindingen af ketorolactrometamol.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Toradol er kontraindiceret under graviditet, fødsel og amning (se pkt. 4.3).

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryo/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser øges fra mindre end 1 % op til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som har fået en prostaglandinsyntesehæmmer under den organogenetiske periode.

Hvis ketorolactrometamol anvendes af en kvinde, som forsøger at blive gravid, skal dosis holdes så lav og behandlingens varighed så kort som muligt.

Tredje trimester:

Prostaglandinsyntesehæmmere, som f.eks. NSAID, er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

- Kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
- Renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.
- Alvorlig påvirkning af fostrets kredsløb.

Og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- Forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
- Hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel, samt øge risikoen for blødning fra livmoderen.

Som følge heraf er ketorolactrometamol kontraindiceret under graviditeten.

Se punkt 4.4 vedrørende fertilitet hos kvinder samt nedenfor.

Ca. 10% af Toradol dosis passerer placenta.

Første og andet trimester:

Toradol er kontraindiceret under graviditet.

Fertilitet:

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandinsyntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

Amning:

Det er påvist, at ketorolactrometamol og dets metabolitter passerer over i fostret og mælk hos dyr.

Ketorolactrometamol er påvist i human mælk ved lave koncentrationer, derfor er ketorolactrometamol kontraindiceret hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Toradol kan på grund af bivirkninger som synsforstyrrelser, sløvhed, svimmelhed, træthed eller depression påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Patienter, som oplever disse bivirkninger, skal være påpasselige ved aktiviteter, som kræver patientens fulde opmærksomhed og agtpågivenhed.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. Der kan forekomme ulcus, peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diarré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, mavesmer-

ter, melæna, hæmatemese, ulcerativ stomatit, eksacerbation af colitis og Crohn's sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration. Sjældnere har gastritis været observeret.

Bivirkningerne, som er set hos patienter behandlet med Toradol, fremgår af nedenstående tabel og opdeles i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme Meget sjælden	Aseptisk meningitis.
Blod og lymfesystem Sjælden	Trombocytopeni.
Immunsystemet Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Anafylaktiske reaktioner som bronkospasme, larynxødem, rødmen og hududslæt. Anafylaksi, anafylaktoide reaktioner ¹ . Hypotension.
Metabolisme og ernæring Meget sjælden	Anoreksi, hyperkaliæmi, hyponatriæmi.
Psykiske forstyrrelser Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden	Døsighed. Abnorm tankevirksomhed, depression, eufori, koncentrationsbesvær, insomnia, nervøsitet. Livlige drømme eller mareridt, hallucinationer. Angst, psykotiske reaktioner.
Nervesystemet Almindelig Ikke almindelig Sjælden	Hovedpine, svimmelhed. Paræstesi, smagsforstyrrelser. Krampe, hyperkinesi.
Øjne Ikke almindelig	Synsforandringer.
Øre og labyrint Sjælden	Nedsat hørelse.

Meget sjælden	Tinnitus, vertigo.
Hjerte Sjælden	Hjerteinsufficiens, hjertesvigt.
Meget sjælden	Palpitationer, bradykardi.
Vaskulære sygdomme Sjælden	Hypertension, hypotension, postoperativ sårblødning ² .
Meget sjælden	Hæmatom, arterielle tromboser som f.eks. myokardieinfarkt (se pkt. 4.4).
Ikke kendt	Rødmen, bleghed.
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig	Astma, dyspnø, epistaxis.
Sjælden	Lungeødem.
Mave-tarmkanalen Almindelig	Kvalme, dyspepsi, abdominalsmerter, diarré.
Ikke almindelig	Melæna, opkastning, stomatit, ulcus, obstipation, flatulens, rektalblødning, gastrit, ulcerativ stomatit, mundtørhed.
Sjælden	Gastrointestinal blødning eller perforation ³ , hæmatemese, forværring af ulcerøs colit og Crohns sygdom.
Meget sjælden	Opstød, øsofagit, gastrointestinal ulceration, pancreatit, mæthedsfornemmelse, peptisk ulcus.
Lever og galdeveje Meget sjælden	Hepatitis, kolestatisk ikterus, leversvigt.
Hud og subkutane væv Almindelig	Svedudbrud.
Ikke almindelig	Kløe, urticaria, rødmen, purpura.
Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, maculo-papuløst udslæt.
Meget sjælden	Angioødem, bulløse reaktioner.

Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig	Myalgi.
Nyrer og urinveje Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Øget miktionsfrekvens, oliguri, urinretention. Akut nyresvigt ⁴ , interstitiel nephritis, nefrotisk syndrom, flankesmerter (med eller uden hæmaturi og/eller azotæmi). Hæmolytisk uræmisk syndrom. Nedsat nyrefunktion med f.eks. natrium- og kaliumforstyrrelse ⁵ .
Det reproduktive system og mammae Sjælden	Kvinder: Infertilitet.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Ikke almindelig Meget sjælden	Ødem. Asteni, stærk tørst. Reaktioner på injektionsstedet, feber, brystmerter.
Undersøgelser Meget sjælden Ikke kendt	Forlænget blødningstid, forhøjet serumurinstof og serum-creatinin, forhøjede transaminaseværdier som ALAT og ASAT, unormale leverfunktionstests. Vægtstigning.

¹Anafylaktoide reaktioner som anafylaksi kan have dødelig udgang.

² Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af cox-hæmmere og visse typer NSAID-præparater. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling. Selv om det ikke er dokumenteret at Toradol øger antallet af tromboser, såsom myokardieinfarkt, er der ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko ved Toradol (se pkt. 4.4).

³Gastrointestinal blødning eller perforation kan have dødelig udgang, især hos ældre (se pkt. 4.4).

⁴ Eksempler på nyresygdomme, som kan sættes i forbindelse med anvendelsen af Toradol eller andre lægemidler, og som hæmmer prostaglandinsyntesen: Interstitiel nefrit, nefrotisk syndrom, glomerulær nefrit, renal papillær nekrose. Andre nyresygdomme kan ligeledes opstå.

⁵ Tegn på nedsat nyrefunktion som f.eks. forhøjet kreatinin og kalium kan opstå efter én dosis ketorolactrometamol i.v. ligesom for andre hæmmere af prostaglandinsyntesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger (se detaljer nedenfor).

Danmark

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Enkeltoverdoser af Toradol har på forskellig måde været forbundet med abdominalsmerter, kvalme, opkastning, hyperventilation, peptisk ulcus og/eller erosiv gastrit og nyredysfunktion, som er normaliseret efter seponering.

Der kan forekomme gastrointestinal blødning. Hypertension, akut nyresvigt, respiratorisk depression og koma kan forekomme efter administration af NSAID-præparater, men det forekommer sjældent.

Anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret ved terapeutiske doser af NSAID-præparater og kan forekomme efter overdosering.

Behandling

Patienter bør behandles med symptomatisk og understøttende behandling efter en overdosering med NSAID-præparater. Der er ingen specifik antidot.

Ketorolactrometamol fjernes ikke signifikant fra blodet ved dialyse.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

M 01 AB 15 – Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Toradol er et potent analgetisk stof tilhørende den non-steroide antiinflammatoriske gruppe (NSAID) med analgetiske, antiinflammatoriske og antipyretiske effekter. Toradol hæmmer cyclooxygenase enzym-systemet og dermed prostaglandinsyntesen. Toradol er en racemisk blanding af [-]S- og [+]R-enantiomerer, hvor S-formen har analgetisk aktivitet. Toradol har ingen væsentlige CNS-effekter hos dyr og har ikke sedative eller anxiolytiske egenskaber.

Toradol er ikke et opioid og har ikke nogen kendt effekt på de centrale opioid-receptorer. Toradol har ingen egenvirkning på respirationen og forværrer ikke en opioid-relateret respiratorisk hæmning eller sedation.

Ved i.m. bolusadministration af Toradol begynder den smertestillende virkning efter ca. 30 minutter, med maksimal effekt 1 – 2 timer efter indgivelse. Den smertestillende virkning varer som regel 4 – 6 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I.m. administration:

Ketorolactrometamol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter i.m. administration hos unge, raske, frivillige voksne, med en gennemsnitlig peak plasmakoncentration på 2,2-3,0 µg/ml ca. 50 minutter efter en enkelt 30 mg dosis.

I.v. bolus administration:

I.v. administration af en enkelt 10 mg dosis ketorolactrometamol til unge, raske, voksne frivillige, resulterer i en gennemsnitlig peak plasmakoncentration på 2,4 µg/ml ca. 5,4 minutter efter dosering.

I.v. infusion:

Hos unge, raske, voksne frivillige ses en gennemsnitlig peak plasmakoncentration ca. 5 minutter efter en initial loadingdosis på 30 mg i.v. er gennemført, og kontinuerlig infusion med 5 mg/time herefter vedligeholder plasmakoncentrationen på samme niveau, som det der opnås efter i.m. administration af enkeltdoser på 30 mg hver 6. time.

Fordeling

Ketorolactrometamols farmakokinetik hos unge, raske, voksne frivillige er lineær efter enkelt eller multipel i.m.- eller i.v.-dosering. Steady-state plasmakoncentrationer opnås efter den 4. dosis, når Toradol administreres som i.v.-bolus hver 6. time til unge, raske, voksne frivillige.

Mere end 99 % af ketorolactrometamol i plasma er proteinbundet, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 0,15 l/kg efter i.v.- og i.m.-administration af 10 mg givet som enkeltdosis til unge, raske, voksne frivillige. Plasmaproteinbindingen er uafhængig af koncentrationen. Da ketorolactrometamol er et højpotent stof og kun findes i lave koncentrationer i plasma, forventes der ikke nogen væsentlig placering af andre proteinbundne stoffer.

Stort set alt stofrelateret materiale, som cirkulerer i plasma, findes som ketorolactrometamol (96 %) eller det farmakologisk inaktive p-hydroxyketorolac.

Ketorolactrometamol passerer placenta svarende til en mængde på ca. 10 %. Ketorolactrometamol er påvist i human mælk ved lave koncentrationer (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Ketorolactrometamol metaboliseres overvejende i leveren. Den væsentligste humane metaboliseringsvej er glucuronsyrekonjugering. P-hydroxylering er en anden mindre metaboliseringsvej.

Elimination

Den primære udskillelse af ketorolactrometamol og dets metabolitter sker overvejende renalt. Omtrent 92 % af den indgivne dosis genfindes i urinen, ca. 40 % som metabolitter og 60 % som uændret ketorolactrometamol. Ca. 6 % af dosis udskilles i fæces.

Den terminale plasma-halveringstid er i gennemsnit 5,3 timer, varierende fra 2,4 – 9,2 timer, og den totale plasmaclearance er gennemsnitlig 0,023 l/t/kg hos unge, raske personer.

Patientkarakteristika

Ældre (≥65 år):

Hos ældre er den terminale plasma-halveringstid forlænget i forhold til yngre, raske frivillige, til gennemsnitlig 7 timer, varierende fra 4,3 – 8,6 timer. Total plasmaclearance kan findes nedsat til gennemsnitlig 0,019 l/t/kg i forhold til unge, raske frivillige (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

Udskillelsen af ketorolactrometamol er formindsket hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket viser sig ved en forlænget plasma-halveringstid og nedsat total plasmaclearance sammenlignet med unge, raske frivillige. Nedsættelsen af udskillelshastigheden svarer stort set til graden af nyresvækkelse, undtagen for patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvor plasmaclearance for ketorolactrometamol er højere, end hvad der kan forventes ud fra nyrefunktions-nedsættelsen alene (se 4.2 og 4.3).

Nedsat leverfunktion:

Patienter med nedsat leverfunktion udviser ikke klinisk betydningsfulde ændringer med hensyn til ketorolactrometamols farmakokinetik, på trods af at der ses en statistisk signifikant forlængelse af T_{max} og af den terminale plasmahalveringstid i forhold til unge, raske frivillige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke tegn på teratogenicitet hos rotter eller kaniner som blev undersøgt med maternelt toksiske doser af ketorolactrometamol. Hos rotter observeredes en forlænget gestationsperiode og/eller forsinket fødsel. Ketorolactrometamol passerer placenta svarende til en mængde på ca. 10 %.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ethanol 96 %
Natriumchlorid
Natriumhydroxid eller saltsyre ad. pH 7,4
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ingen

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original beholder.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Ampuller.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Atnahs Pharma UK Limited
Sovereign House
Miles Gray Road, Basildon
SS14 3FR Exxex
Storbritannien

Repræsentant

Pharmanovia A/S
Jægersborg Allé 164
2820 Gentofte

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

12866

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

28. februar 1990

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

9. maj 2016