

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TORADOL[®] 30 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ketorolaakkitrometamoli 30 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: etanoli.

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

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

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-vuotiaille enimmäisvuorokausiannos on 60 mg.

Munuaisten vajaatoiminnassa (seerumin kreatiniini 170–440 mikromol/l) suositellaan normaaliannoksen puolittamista. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (seerumin kreatiniini 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 kestävässä 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).

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 kreatiiniinitaso 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 verihyytelöiden 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 pentoksifylliinillä kanssa lisääntyneen verenvuototaipumuksen vuoksi (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöönliittyvät varotoimet

Epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketorolaakki voi olla yhteydessä suureen riskiin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta, vastaavastikuin eräillä muillakin 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).

Toradolín 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.

Läkkäät:

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 verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella koksibien ja eräiden muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois ketorolaakkia 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 aspiriinilääkitystä tai muuta lääkettä, joka lisää gastrointestinaalista riskiä (katso alla 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 estäjiä tai verihiihtäisiin 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 koliitti, Crohnin tauti), koska potilaan tila voi pahentua (katso kohta 4.8).

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää 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. Toradolin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vaikutukset munuaisiin:

Koska ketorolaakki on tehokas prostaglandiinisynteesin estäjä, Toradolia ja muita tulehduskipulääkkeitä tulee antaa varoen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on joskus ollut munuaissairaus. Varovaisuutta tulisi noudattaa, koska Toradolin tai muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaa munuaistoksisuutta on havaittu potilailla, joiden tila johtaa verivolyymiin ja munuaisverenkierron vähenemiseen. Munuaisten prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Toradolin anto näille potilaille saattaa aiheuttaa annosriippuvaisen munuaisten prostaglandiinin 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, kurkunkään turvotus ja angioedeema) saattaa esiintyä potilailla myös ilman aiempia yliherkkyysoireita Toradolille tai muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille. Niitä 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 verihyutaleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaikaa. Verihyutaleiden 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 Toradolin ja varfariinin tai hepariinin välillä, Toradolin samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkityksen kanssa, kuten terapeutinen antikoagulanttilääkitys varfariinilla, profylaktinen pieniannosinen (2500–5000 yksikköä 12 tunnin välein) hepariinilääkitys ja dekstraanilääkitys, voi aiheuttaa lisääntynyttä vuotoriskiä. Toradolia tulisi antaa tällaisille potilaille erittäin varovaisesti ja heitä tulisi tarkkailla huolellisesti lääkityksen aikana (ks. kohta 4.5).

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

Vaikutukset fertiliteettiin:

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 ketorolaakkilääkityksen yhteydessä. Siksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Toradolia potilailla, joilla on sydämen dekompensointi, korkea verenpaine tai vastaavia tiloja.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen probenisidihoidon 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.

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 verihituleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaikaa. Verihituleiden toiminta palautuu normaaliksi 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 pentoksifylliinin 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 proteiineihin. *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 proteiineihin.

Vaikka tutkimukset eivät osoita merkittävää yhteisvaikutusta Toradolin ja varfariinin tai hepariinin välillä, Toradolin samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkkityksen kanssa, kuten terapeuttinen antikoagulanttilääkitys varfariinilla, profylaktinen pieniannoksinen (2500–5000 yksikköä 12 tunnin välein) hepariinilääkitys ja dekstraani, voi aiheuttaa lisääntyntä 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-inhibiittoreiden 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 yhdistelmä-lääkitystä aloitettaessa sekä määrävällein hoidon aikana.

Toradolin 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibiitiolla 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 alle 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 ei pitäisi 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:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä 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.

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. Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta, koska tiedot on kerätty spontaanin raportointijärjestelmän kautta.

Ruoansulatuselimistö: Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat mahalaukkuun ja suoleen liittyviä. Peptinen haava, puhkeama tai gastrointestinaalinen verenvuoto, joka voi olla hengenvaarallinen, voi

esiintyä erityisesti iäkkäillä potilailla (katso kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatushäiriöitä, vatsakipua/-tuntemuksia, veriulosteita, verioksennusta, suutulehdusta, haavaista suutulehdusta, röyhtäilyä, esofagiittia, maha-suolikanavan haavaumia, peräsuoliverenvuotoa, haimatulehdusta, suun kuivumista, täyteen tunnetta sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen oton jälkeen. Vähemmän yleisesti on esiintynyt mahatulehdusta.

Infektiot: Aseptinen aivokalvotulehdus.

Veri ja imukudos: Trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä: Anafylaksia, anafylaktoidiset reaktiot, anafylaksian kaltaiset anafylaktoidiset reaktiot, jotka voivat johtaa kuolemaan, yliherkkyysoireet, kuten bronkospasmi, punoitus, ihottuma, hypotensio, kurkunpään turvotus.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Ruokahaluttomuus, hyperkalemia, hyponatremia.

Psyykkiset häiriöt: Epänormaaliajattelu, masennus, unettomuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, psykoottiset reaktiot, epänormaali unet, aistiharhat, euforia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus.

Hermosto: Päänsärky, pyöräytyminen, kouristukset, tuntoharhat, motorinen levottomuus, makuhäiriöt.

Silmät: Epänormaali näkö.

Kuulo ja tasapainoelin: Korvien soiminen, kuulon heikkeneminen, huimaus.

Munuaiset ja virtsatie: Äkillinen munuaisten vajaatoiminta, lisääntynyt virtsaamistiheys, interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, virtsaumpi, vähävirtsaisuus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kylkikipu (johon voi liittyä verivirtsaisuus ja veren runsastyyppisyys). Kuten muidenkin munuaisten prostaglandiini synteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä, munuaisten vajaatoiminnan merkkejä, esimerkiksi kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien nousu, voi ilmetä yhden laskimoon annetun ketorolaakkiannoksen jälkeen.

Sydän: Sydämentykytys, sydämen harvalyöntisyys, sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto: Hypertensio, hypotensio, mustelma, punetuminen, kalpeus, leikkauksen jälkeinen haavaverenvuoto.

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.

Sukupuolielimet ja rinnat: Naisen hedelmättömyys.

Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina: Astma, hengenahdistus, keuhkopöhö.

Maksa ja sappi: Maksatulehdus, kolestaattinen ikterus, maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudokset: Kesivä ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, kutina, nokkosihottuma, purppura, angioedeema, hikoilu, rakkuloivat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

Luusto, lihakset ja sidekudos: Lihaskipu.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat: Kova jano, voimattomuus, turvotus, pistoskohdan reaktiot, kuume, rintakipu.

Tutkimukset: Pidentynyt verenvuotoaika, seerumin ureapitoisuuden nousu, kreatiniinipitoisuuden nousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia hättävaiikutuksia

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 hättävaiikutukset (10-13 % potilaista): Uneliaisuus ja pahoinvointi.

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

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

Harvinaisemmat (< 1 %) tutkimuksissa havaitut hättävaiikutukset:

Hermosto: Unettomuus, suun kuivuminen, epänormaalit unet, ahdistus, masennus, harhatuntemukset, hermostuneisuus, paranoia, puhehäiriö, euforia, lisääntynyt libido, kova jano, keskittymisvaikeus, kiihotus, 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, pyörtäminen, 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: Virtsamisvaikeus, virtsaretentio, vähävirtsaisuus, lisääntynyt virtsaamistiheys.

Sukupuolielimet ja rinnat: Emätintulehdus.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Turvotus, hypokalemia, hypovolemia.

Veri ja imukudos: Anemia, hyytymishäiriö ja purppura.

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista 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 puhdistaa 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 Farmakokinetiikka

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

Yli 99 % plasman ketorolaakista on sitoutunut proteiineihin. 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 ketorolaakki ei

merkittävästi syrjäytä 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 kliinisesti merkittäviä muutoksia ketorolaakin kinetiikassa, vaikka T_{max} ja terminaalivaiheen puoliintumisaika pitenevätkin merkittävästi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksesta, jossa kantaville rotille ja kaneille annettiin toksisia annoksia ketorolaakkitrometamiinia, ei saatu todisteita teratogeenisuudesta. Rotilla todettiin raskausajan pidentymistä ja/tai synnytyksen viivästymistä. Ketorolaakki läpäisee istukan noin 10-prosenttisesti. Ketorolaakkaa 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 Kesto aika

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

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

07.09.2020