

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Toradol 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Ketorolactrometamol 30 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt: Natrium, etanol.

Toradol, injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg alkohol (etanol) i hver ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Korttidsbehandling av postoperative smerter. Akutte ureterstensmerter.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen bør kun startes på sykehus. Behandlingstiden bør ikke overskride to dager.

#### Postoperativ smerte:

Dosen tilpasses grad av smerte og individuell respons. Vanlig initialdose er 10-30 mg intramuskulært eller intravenøst etterfulgt av 10-30 mg hver 4.-6. time ved behov. Injeksjonstiden bør være minst 15 sekunder. Initialt kan medikamentet gis hver 2. time ved behov. Laveste effektive dose bør anvendes fremfor alt til eldre. Døgndosen må ikke overskride 90 mg. Maks. døgndose til pasienter over 65 år er 60 mg. Ketorolactrometamol kan kombineres med opioidanalgetika, i så fall med reduserte doser av disse. Behandlingstiden bør ikke overskride 2 dager.

*Nedsatt nyrefunksjon:* Ved serumkreatinin < 160 µmol/liter anbefales halv dose.

#### Ureterstensmerter:

30 mg intramuskulært eller intravenøst gitt som en enkeltdose.

Ved kraftig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 160 µmol/liter) bør ketorolactrometamol ikke gis.

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Toradol er til administrering ved intramuskulær eller intravenøs bolusinjeksjon.

Intravenøse bolusdoser skal gis i løpet av ikke mindre enn 15 sekunder. Toradol skal ikke brukes til epidural eller spinal administrasjon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Aktivt mage-tolvfingertarmsår eller tidligere gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner.
- Overfølsomhet for ketorolactrometamol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller mot andre NSAIDs.
- I kombinasjon med andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre.
- Skal ikke gis til pasienter som har fått symptom på anafylaktisk reaksjon, astma, rhinitt eller urticaria ved inntak av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs. Alvorlige anafylaksilignende reaksjoner har vært observert hos slike pasienter.
- Levercirrhose.
- Alvorlig hjertesvikt.
- Moderat til alvorlig nyresvikt (serumkreatinin > 442 µmol/liter) og hos pasienter med risiko for nyresvikt på grunn av væskemangel eller dehydrering.
- Graviditetens tredje trimester, forløsning, fødsel (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Som smerteprofylakse før operasjon på grunn av hemming av blodplateaggregering samt under operasjon på grunn av økt risiko for blødning.
- Pasienter med mistenkt eller bekreftet cerebrovaskulær blødning, og som har gjennomgått operasjon med ufullstendig hemostase eller med høy blødningsrisiko.
- Neurokirurgiske inngrep (epiduralt eller intratekalt) på grunn av at alkohol er hjelpestoff i preparatet.
- Kombinasjonen av ketorolactrometamol og oxpentifylline er kontraindisert.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt.4.2).

Ketorolactrometamol anbefales ikke som preoperativ medikasjon eller i obstetrisk analgesi. Forsiktighet utvises hos pasienter med kjent gastrointestinal sykdom eller med nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av Toradol og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere, bør unngås.

NSAIDs, inkludert ketorolak, kan være forbundet med økt risiko for gastrointestinal anastomoselekkasje. Nøye medisinsk overvåking og forsiktighet anbefales ved bruk av ketorolak etter mage-tarmkirurgi.

##### Eldre:

Eldre får oftere bivirkninger, spesielt gastrointestinal blødning og perforering, ved bruk av NSAIDs. Slike bivirkninger kan være fatale.

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforering, som kan være fatale, er rapportert ved bruk av alle NSAIDs. Disse bivirkningene kan oppstå på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Epidemiologiske studier tyder på at bruken av ketorolactrometamol kan være forbundet med høy risiko for alvorlig gastrointestinal toksisitet i forhold til noen andre NSAIDs. Dette gjelder spesielt ved bruk utover de terapeutiske indikasjoner og/eller ved langvarig bruk (se også pkt. 4.1 og 4.3).

Risikoen for gastrointestinale blødninger, sår eller perforering er økt ved høyere doser NSAID, hos pasienter med tidligere sår, særlig med samtidig blødning eller perforering, og hos eldre. Disse pasientene bør innlede behandlingen med lavest mulig dose. Kombinasjonsbehandling med slimhinnebeskyttende midler (for eksempel misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, samt til pasienter med behov for samtidig behandling med lavdose acetylsalicylsyre eller andre legemidler som øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger.

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (særlig gastrointestinal blødning), spesielt under oppstart av behandling.

Hos pasienter som samtidig bruker legemidler som øker risikoen for sår dannelse eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller platehemmende midler som acetylsalicylsyre, bør forsiktighet utvises (se pkt. 4.5). Ketorolactrometamol hemmer plateaggregasjonen med risiko for blødning, spesielt ved samtidig behandling med antikoagulantia. Antikoagulantibehandling, selv i lave doser (heparin og warfarin), samt dekstran øker risikoen for postoperativ blødning. Pasienter som får behandling som påvirker hemostasen, må følges nøye. Postoperativ sår-hemoragi kan forekomme ved umiddelbar perioperativ bruk av ketorolactrometamol. Trombocyttfunksjonen normaliseres innen 24-48 timer etter avsluttet behandling med ketorolactrometamol.

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår hos pasienter i behandling med Toradol, skal behandlingen seponeres.

Forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med tidligere gastrointestinale lidelser (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da behandling med NSAIDs kan forverre disse tilstandene.

Forhøyde verdier av urea og kreatinin i serum har vært rapportert. Ved redusert kreatininclearance reduseres clearance av ketorolactrometamol tilnærmet proporsjonalt. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må nyrestatus følges og dosering tilpasses (se pkt. 4.2). Anbefales ikke til dialysepasienter. Hos pasienter med nedsatt plasmavolum kan nedsatt renal prostaglandinsyntese føre til ytterligere forverring av den renale blodgjennomstrømning. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasienter, og kontroll av urinutskillelse, serumurea og kreatinin anbefales. Ved behandling av pasienter med lett til moderat hjertesvikt, nyresykdom eller leversykdom, spesielt ved samtidig diuretikabehandling, må risikoen for væskeretensjon og forverret nyrefunksjon tas hensyn til.

#### *Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter*

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboter (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag). Det finnes ikke tilstrekkelig data til å utelukke en slik risiko for ketorolactrometamol.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med ketorolactrometamol etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Bronkospasme kan forekomme hos pasienter med astma i anamnesen.

#### *Alvorlige hudreaksjoner*

Alvorlige hudreaksjoner, som kan være fatale, er rapportert i meget sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs. Dette inkluderer tilfeller av eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Risikoen for slike reaksjoner synes å være størst tidlig i behandlingen, idet de fleste hudreaksjoner forekommer innenfor behandlingens første to måneder. Behandlingen med Toradol bør seponeres ved første tegn på symptomer som utslett,

slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhetsreaksjon. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon, som SJS, TEN eller DRESS etter bruk av ketorolak, må ikke behandling med ketorolak på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

#### **Toradol inneholder etanol.**

Dette legemidlet inneholder 100 mg alkohol (etanol) i hver 1 ml. Dette tilsvarer 100 mg/ml (10 % w/v). Mengden per 1 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 3 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter. Toradol inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

#### Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt hos barn under 16 år er ikke undersøkt.

Ketorolactrometamol gitt parenteralt er ikke anbefalt til barn yngre enn 2 år.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

- *Antikoagulantia:* NSAID-preparatene hemmer trombocyttaggregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen. Dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. NSAIDs kan forsterke effekten av antikoagulantia, slik som warfarin. Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparatene metaboliseres via CYP 2 C9. NSAIDs hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekter på blødningstiden.
- *Antidiabetika:* NSAIDs hemmer metabolismen av antidiabetika, og gir dermed økt effekt av antidiabetika.
- *Tiklopidin:* NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin pga. additiv hemning av trombocytffunksjonen.
- *Diuretika:* NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemning av prostaglandinsyntesen. De kan og motvirke den antihypertensive effekt av tiazider (ikke sulindak).
- *Betablokkere:* NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten (ikke sulindak).
- *Metotreksat:* NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen. Det kan også være metabolsk interaksjon, med derav minsket clearance. Dette gir risiko for forsterket effekt av metotreksat. Ved høydosebehandling av metotreksat bør samtidig bruk av NSAIDs unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotreksat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- *Ciklosporin:* NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostacyclin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.
- *Litium:* Ketorolactrometamol reduserer litiums renale clearance, hvilket fører til økt serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.
- *ACE-hemmere og Angiotensin II-reseptor-hemmere:* Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere og/eller angiotensin II-reseptor-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere og angiotensin II-reseptor-hemmere minskes. Kombinasjonen skal brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre. Doseringen skal være tilstrekkelig titrert, og en bør vurdere overvåking av nyrefunksjonen etter påbegynt kombinasjonsbehandling samt regelmessige kontroller.
- *Pentoksyfyllin:* Samtidig bruk av ketorolactrometamol og pentoksyfyllin kan gi økt blødningstendens.
- *Probenecid:* Probenecid nedsetter clearance av ketorolactrometamol, resulterende i økt

- plasmakonsentrasjon og forlenget halveringstid.
- *Etanol*: Samtidig bruk av etanol og NSAIDs øker blødningsfaren
- *Acetylsalicylsyre*: Kombinasjonen med acetylsalicylsyre øker risiko for bivirkninger.
- *Platehemmende midler og SSRI*: Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- *Andre NSAIDs*: Samtidig bruk av ketorolactrometamol og andre NSAIDs anbefales ikke pga. økt risiko for gastrointestinal toksisitet, og liten eller ingen økning i effekten.
- *Kortikosteroider*: Økt risiko for gastrointestinalt sår eller blødning (se pkt. 4.4)

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ketorolactrometamol er kontraindisert ved graviditetens tredje trimester, forløsning, fødsel og ved amming (se pkt. 4.3)

##### Graviditet:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for misdannelser var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Ca. 10 % av ketorolactrometamol går over i placenta. Ketorolactrometamol skal ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom ketorolactrometamol brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig.

Bruk av ketorolactrometamol etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste tilfeller gikk tilbake etter opphør av behandling. Ketorolactrometamol skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom ketorolactrometamol brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom ketorolactrometamol anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Ketorolactrometamol skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter på fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- renal dysfunksjon (se over),

og følgende effekter på moren og det nyfødte barnet ved slutten av svangerskapet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser,
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Som et resultat av dette er ketorolactrometamol derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester, ved forløsning og fødsel (se pkt. 4.3).

##### Amming:

Ketorolactrometamol og dets metabolitter skilles ut i melk hos dyr. Ketorolactrometamol er

påvist i morsmelk hos mennesker i lave konsentrasjoner, og er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet:

Som for andre legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntesen kan ketorolactometamol redusere fruktbarheten, og anbefales ikke for kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravid eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ketorolactometamol vurderes.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner, da svimmelhet, døsighet og hodepine kan forekomme ved bruk av ketorolactometamol.

#### **4.8 Bivirkninger**

Vanligst rapportert er sentralnervøse og gastrointestinale bivirkninger.

Gastrointestinale lidelser: De vanligste bivirkningene er relatert til det gastrointestinale systemet. Det kan oppstå peptiske sår, perforeringer eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, magesmerter, melena, hematemesis, ulcerøs stomatitt samt forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) er rapportert. Gastritt er mindre hyppig forekommende.

Sentralt medierte bivirkninger som døsighet er sannsynligvis betinget av den postoperative tilstanden og har trolig ikke sammenheng med legemidlet.

#### Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ):

*Gastrointestinale sykdommer:* Kvalme, dyspepsi, gastrointestinal smerte, diaré

*Nevrologiske sykdommer:* Hodepine, døsighet

*Hud- og underhudssykdommer:* Svette

*Sykdommer i øre og labyrint:* Svimmelhet

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:* Ødem

#### Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ ) /evt. sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$ ):

*Gastrointestinale sykdommer:* Abdominalt ubehag, øsofagitt, gastritt, sure oppstøt, gastrointestinale blødninger, mavesår, gastrointestinal perforasjon, hematemese, melena, flatulens, oppblåsthet, forstoppelse, rektalblødninger, stomatitt, oppkast, pankreatitt, munntørhet.

*Infeksiøse og parasittære sykdommer:* Aseptisk meningitt

*Nevrologiske sykdommer:* Hyperkinesi, parestesier, kramper, abnormal smak

*Psykiatriske lidelser:* Abnorme tanker og drømmer, depresjon, insomnia, angst, nervøsitet, hallusinasjoner, eufori, konsentrasjonsvansker, søvnighet

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:* Myalgi, ekstrapyramidale symptomer.

*Sykdommer i øre og labyrint:* Hørseltap, tinnitus

*Øyesykdommer:* Abnormalt syn

*Sykdommer i nyre og urinveier:* Økt urineringsfrekvens, urinretensjon, oliguri, akutt nyresvikt, interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, hemolytisk uremisk syndrom, flankesmerter med eller uten hematuri og/eller azotemi, økte serumverdier av urea og kreatinin.

*Sykdommer i lever og galleveier:* Cholestatisk ikterus, hepatitt, leversvikt.

*Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:* Hyponatremi, hyperkalemi, anoreksi

*Hjertesykdommer* Bradykardi, palpitasjoner, brystmerter. Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert under behandling med NSAIDs.

*Karsykdommer:* Hematom, blekhet, postoperativ sår-hemoragi

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:* Dyspné, astma, lungeødem.

*Hud- og underhudssykdommer:* Pruritus, urticaria, purpura, angioødem, Lyells syndrom, eksfoliativ dermatitt, makulopapuløst utslett. Bulløse reaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden).

*Forstyrrelser i immunsystemet:* Anafylaksi, bronkospasme, larynx ødem, hypotensjon, flushing og utslett. Slike reaksjoner kan forekomme hos pasienter med eller uten tidligere hypersensitivitetsreaksjon eller bruk av acetylsalisylsyre, andre NSAIDs eller ketorolactrometamol.

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:* Trombocytopenieepistaxis.

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:* Infertilitet hos kvinner.

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:* Asteni, vektøkning, feber, uttalt tørste. Smerter på injeksjonsstedet er rapportert hos noen pasienter.

*Undersøkelser:* Økning i leverfunksjonsverdier kan forekomme. Økning av ASAT er sett hos < 1 % av pasientene. Hvis kliniske symptomer på leversykdom utvikles eller systemiske manifestasjoner forekommer (f.eks. eosinofili, utslett etc.) skal behandling avbrytes. Det er ikke sett clearanceforandringer av klinisk betydning hos pasienter med forverret leverfunksjon.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomer:*

Abdominal smerte, kvalme, oppkast, hyperventilering, peptiske sår og/eller erosjoner samt renal dysfunksjon er observert ved overdosering med ketorolactrometamol. Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertensjon, akutt nyresvikt, respirasjonsdepresjon og koma kan inntreffe ved administrasjon av NSAIDs, men forekommer sjelden.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert ved terapeutisk administrasjon av NSAIDs, og kan forekomme ved overdosering.

### *Behandling:*

Initier støttebehandling i henhold til pasientens kliniske tilstand. Det finnes ingen spesifikk antidot. Ingen signifikant fjerning av ketorolactrometamol med dialyse ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-steroid antiinflammatorisk middel med overveiende analgetiske egenskaper, men også antiinflammatorisk og antipyretisk effekt.

ATC-kode M01AB15.

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men hovedeffekten er hemming av prostaglandinsyntesen via hemming av cyklooksigenasesystemet. Hemmer trombocyttaggregasjonen og kan forlenge blødningstiden. Påvirker ikke opioidreseptorer i *in vitro*-undersøkelser.

#### Farmakodynamiske effekter

Den renale prostacyklinsyntesen hemmes også (uten vesentlig betydning hos pasienter med normal nyrefunksjon). Hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens, hjerneinsuffisiens eller leverinsuffisiens samt tilstand med nedsatt plasmavolum kan hemming av prostaglandinsyntesen lede til akutt nyreinsuffisiens, væskeretensjon og hjertesvikt (se pkt. 4.3 og 4.4). Prostaglandiner er involvert i eggøsning, og bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.6). Ketorolactrometamol gir ingen sentralt mediert sedering eller kvalme, påvirker ikke tarmmotiliteten og gir ingen respiratorisk depresjon.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Toradol er en racemisk blanding, hvor S(-) enantiomeren har analgetisk effekt.

### Absorpsjon:

Biotilgjengelighet 100 % ved intramuskulær administrasjon.

### Distribusjon:

Maks. plasmakonsentrasjon etter i.m. injeksjon oppnås etter ca. 50 minutter, ca. 5,8 µmol/liter etter enkeltdose 30 mg i.m. Effekt inntreffer innen 1/2 time, maks. effekt innen 1-2 timer. Gjennomsnittlig virketid 4-6 timer. 30 mg gitt intravenøst gir maks. plasmakonsentrasjon på ca. 13 µmol/liter etter 3-4 minutter. Ved dosering hver 6. time oppnås «steady state» etter 1 døgn. Pga. forskjell i virkningsmekanisme kan effekten av ketorolactrometamol gitt i.v. inntre langsommere enn for opioidanalgetika gitt i.v. Proteinbindingsgrad > 99 %. Distribusjonsvolum 0,25 liter/kg etter intravenøs enkeltdose.

### Biotransformasjon:

Metaboliseres til p-hydroksimetabolitten som stort sett er inaktiv.

### Eliminasjon:

Lineær farmakokinetikk. Halveringstid ca. 5,3 timer i plasma. Total plasmaclearance 0,55 ml/min/kg. Ingen forandringer i clearance ved gjentatt dosering. Ketorolactrometamol og dens metabolitter (glukuronidkonjugat og p-hydroksimetabolitt) utskilles vesentlig i urinen (91 %), resten i feces (hvorav 58 % uforandret, 11 % som p-hydroksimetabolitt og resten (31 %) trolig som konjugat).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryonal/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Etanol 100 mg  
Natriumklorid 4,4 mg  
Natriumhydroksid q.s. til pH 7,4  
Vann til injeksjonsvæsker til 1 ml

### **6.2 Uforlikeligheter**

Toradol injeksjonsvæske må ikke blandes i små volum (f.eks. i en sprøyte) med morfinsulfat, petidinhydroklorid, prometazin eller hydroksyzin pga fare for utfelling av ketorolactrometamol.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

5 x 1 ml injeksjonsvæske

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

7738

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.05.1992  
Dato for siste fornyelse: 20.09.2002

## **10. OPPDATERINGSDATO**

29.06.2023