

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taradyl 10 mg/1 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is ketorolac tromethamine.

1 ampul Taradyl oplossing voor injectie bevat 10 mg ketorolac tromethamine.

Hulpstof met bekend effect: 1 ampul Taradyl bevat 0,1 g ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in ampullen.

Voor intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling op korte termijn van matige tot ernstige acute postoperatieve pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door de behandelingsduur die nodig is voor het verlichten van de symptomen zo kort mogelijk te houden (zie rubriek 4.4).

De startdosis bedraagt 10 mg, gevolgd door dosissen van 10 - 30 mg om de 4 tot 6 uur, al naargelang de behoefte. Een totale dagdosis van 90 mg voor volwassenen en 60 mg voor bejaarde patiënten mag niet overschreden worden.

De maximale duur van de IM/IV behandeling bedraagt 2 dagen.

De dosissen die als IV-bolus worden toegediend, mogen niet toegediend worden in minder dan 15 seconden.

De IV-toediening wordt in het bijzonder aanbevolen in de initiële postoperatieve fase of in geval van acute of ernstige pijn.

De IM-toediening zal eerder als overgang gebruikt worden in de late postoperatieve fase of in geval van meer gematigde pijn.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met gastro-intestinale bloedingen of perforaties of antecedenten te wijten aan een behandeling met NSAID's. Actieve gastro-duodenale zweer of een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie.
- Ernstige hartinsufficiëntie.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 442 µmol/l), hypovolemie van om het even welke etiologie of dehydratatie.

Samenvatting van de Productkenmerken

- Gedurende het derde trimester van de zwangerschap, tijdens arbeid, bevalling en lactatie (zie rubriek 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere NSAID's.
- Patiënten bij wie acetylsalicylzuur of andere inhibitoren van de prostaglandinesynthese allergische reacties veroorzaken (anafylactische reacties werden waargenomen bij deze patiënten), patiënten met een partieel of volledig syndroom van nasale poliepen, angioneurotisch oedeem of bronchospasme.
- Astma.
- Preventief gebruik van ketorolac vóór een heelkundige ingreep is tegenaangewezen aangezien het de plaatjesaggregatie inhibeert. Het is eveneens tegenaangewezen tijdens de ingreep omwille van het verhoogde risico op bloedingen.
- Patiënten met verdachte of bevestigde cerebrovasculaire bloedingen die ingrepen hebben ondergaan met hoog risico op bloeding of met onvolledige hemostase.
- Ketorolac mag als NSAID niet samen met acetylsalicylzuur of met andere NSAID's gebruikt worden.
- Peridurale of intrathecale toediening van de ketorolac oplossing voor injectie is tegenaangewezen omdat het product alcohol bevat.
- Gelijktijdige behandeling met pentoxyfylline.
- Gelijktijdige behandeling met lithiumzouten.
- Gelijktijdige toediening van probenecid.
- Patiënten met hemorragische diathese.
- Patiënten onder totale anticoagulerende behandeling. Bij het gelijktijdig profylactisch gebruik van lage dosissen heparine (2500-5000 E om de 12 uur), zie rubriek 4.4.
- Kinderen jonger dan 16 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat ketorolac kan gepaard gaan met een hoog risico op ernstige gastro-intestinale toxiciteit, in vergelijking met sommige andere NSAID's, vooral als off-label en/of voor langere tijd gebruikt (zie ook rubrieken 4.1, 4.2 en 4.3).

Het is noodzakelijk aandacht te schenken aan een goede hydratatie van de patiënt bij het gebruik van dit product, in het bijzonder in geval van dehydratatie of bij bejaarde patiënten.

Het gelijktijdig gebruik van Taradyl met NSAID's die selectieve cyclooxygenase-2 inhibitoren bevatten dient vermeden te worden.

Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door de behandelingsduur die nodig is voor het verlichten van de symptomen zo kort mogelijk te houden.

Maagdarmzweren, bloedingen en perforaties

Maagdarmbloedingen, perforaties of perforaties die fataal zijn afgelopen, werden gemeld met alle NSAID's, op elk moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of antecedenten van ernstige maagdarmevenementen.

Bijwerkingen van NSAID's, vooral maagdarmbloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn, komen vaker voor bij bejaarden. Verzwakte patiënten lijken de zweren en perforaties minder goed te verdragen dan andere mensen. De meeste fatale maagdarmevenementen die met NSAID's gepaard gaan, komen voor bij bejaarden en/of verzwakte patiënten.

Bij patiënten met antecedenten van een zweer, vooral als die gecompliceerd werd door bloedingen en perforaties (zie rubriek 4.3) en bij bejaarden neemt het risico van maagdarmbloedingen, zweren of perforaties toe als de dosis NSAID's wordt verhoogd. Het risico op klinisch ernstige maagdarmbloedingen is dosisafhankelijk. Deze patiënten moeten starten met een behandeling in de laagst beschikbare dosis. Een behandeling in combinatie met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen voor deze patiënten en ook voor patiënten die een lage dosis aspirine innemen, of andere geneesmiddelen die het maagdarfrisico kunnen verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met antecedenten van maagdarmtoxiciteit, vooral als ze bejaard zijn, dienen ieder ongewoon maagdarmsymptoom (vooral maagdarmbloedingen) te melden, vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen krijgen die het risico van zweren of bloedingen kunnen verhogen zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve

Samenvatting van de Productkenmerken

serotonineheropnameremmers of antibloedplaatjesmiddelen zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

Als maagdarmbloedingen of zweren optreden bij patiënten die Taradyl krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten van een inflammatoire maagdarmaandoening (hemorragische rectocolitis, ziekte van Crohn) omdat hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Zoals voor andere niet-steroïdale, anti-inflammatoire middelen kunnen de incidentie en de ernst van de maag-darmcomplicaties toenemen met een dosisverhoging en een langere behandelingsduur met Taradyl. Het risico van klinisch ernstige maag-darmbloedingen hangt af van de dosis. Dat geldt vooral voor bejaarden die een dagelijkse gemiddelde dosis van 60 mg/dag krijgen. Antecedenten van een peptisch ulcus verhogen de kans op ernstige maag-darmcomplicaties tijdens de behandeling met Taradyl.

NSAID's, waaronder ketorolac, kunnen worden geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomotische lekken. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid worden aanbevolen bij het gebruik van ketorolac na gastro-intestinale chirurgie.

Ketorolac kan zoals de andere NSAID's bepaalde infectietekens maskeren (onder meer door zijn antipyretische werking).

Hematologische effecten

Taradyl moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met stollingsstoornissen. Deze patiënten moeten strikt worden gecontroleerd. Hoewel studies geen significante interactie tussen Taradyl en warfarine of heparine aantonen, kan het gelijktijdige gebruik van Taradyl en behandelingen die de hemostase beïnvloeden, inclusief therapeutische dosissen van een antistollingsbehandeling (warfarine), lage profylactische dosissen heparine (2500-5000 eenheden om de 12 uur) en dextranen, het bloedingsrisico verhogen. Taradyl moet aan zulke patiënten met heel grote voorzichtigheid worden toegediend en deze patiënten moeten strikt worden bewaakt (zie rubriek 4.5).

In een postmarketingexperiment werden postoperatieve hematomen en andere tekens van wondbloedingen gemeld in combinatie met het peroperatieve gebruik van Taradyl. Artsen moeten in de volgende gevallen waakzaam zijn voor het mogelijke bloedingsrisico als de hemostase kritiek is: een prostatectomie, een amygdalectomie of esthetische chirurgie (zie rubriek 4.3).

Huidreacties

Ernstige huidreacties waarvan sommige fataal zijn, inclusief exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Lyell, werden heel zelden gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken in het begin van de behandeling een hoog risico te lopen. Taradyl moet worden gestopt bij de eerste tekens van een huidrash, mucosaletsels of elk ander teken van overgevoeligheid.

Vocht/natriumretentie in cardiovasculaire situaties en perifeer oedeem

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of hartinsufficiëntie omdat vochtretentie en oedeem werden gemeld in verband met NSAID's.

Bij sommige patiënten die NSAID's, inclusief Taradyl, nemen, werden vochtretentie, hypertensie en oedemen gemeld. Taradyl moet dus met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hartdecompensatie, hypertensie of in vergelijkbare situaties.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of lichte tot matige hartinsufficiëntie zijn een adequate controle en aanbevelingen vereist omdat gevallen van water- en natriumretentie en oedeem werden gemeld in verband met een behandeling met NSAID's.

Klinische studies en epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral als ze in hoge dosissen en langdurig worden gebruikt) het risico op arteriële trombotische evenementen (bijvoorbeeld, een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident) licht kan verhogen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om uit te sluiten dat er ook met ketorolac een verhoogd risico is. Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, een vastgestelde ischemische hartaandoening, een perifere arteriële aandoening en/of cerebrovasculaire accidenten mogen maar na een grondig onderzoek worden behandeld.

Een soortgelijke oplettendheid is nodig telkens wanneer een langetermijnbehandeling bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken)

Samenvatting van de Productkenmerken

wordt opgestart.

Renale effecten :

Net zoals andere NSAID's moet Taradyl met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met een voorgeschiedenis van nierfalen aangezien het een inhibitor is van de prostaglandinesynthese.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met aandoeningen die leiden tot een verminderd bloedvolume en/of renale bloedflow en waarbij de renale prostaglandines een ondersteunende rol hebben bij de renale perfusie, aangezien renale toxiciteit hierbij is waargenomen. Bij deze patiënten kan toediening van ketorolac of andere NSAID's een dosis-afhankelijke vermindering van de renale prostaglandinesynthese veroorzaken en kan resulteren in manifest nier decompensatie of nierfalen. Patiënten met een groter risico voor deze reactie zijn deze met een verminderde nierfunctie, hypovolemie, hartfalen, leverstoornis, degene die diuretica nemen en oudere personen. Zoals bij de andere inhibitoren van de prostaglandinesynthese, werden ook stijgingen van de uremie en de creatininemie waargenomen met ketorolac.

De eliminatie van ketorolac gebeurt in hoofdzaak renaal; daarom mag het product niet toegediend worden aan patiënten die een belangrijke wijziging in de nierfunctie vertonen (creatininemie > 442 micromol/l). Het gebruik van dit farmacon bij patiënten met sterk aangetaste nierfunctie vereist een reductie van de dosis en een strikte controle van de nierfunctie (de totale dagdosis moet herleid worden tot de helft indien de creatininemie schommelt tussen 19 en 50 mg/l of 160 en 442 micromol/l).

De klaring van ketorolac tromethamine wordt ongeveer in dezelfde mate gereduceerd als de creatinineklaring.

Zoals bij de andere inhibitoren van de prostaglandinesynthese, kunnen de volgende nierafwijkingen geassocieerd zijn met de inname van ketorolac : glomerulonefritis, interstitiële nefritis, papillairnecrose, nefrotisch syndroom, acute nierinsufficiëntie.

Stopzetting van Ketorolac of een andere niet-steroïdaal anti-inflammatoire behandeling wordt meestal gevolgd door een herstel tot de fase zoals voor de behandeling.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties

Anafylactische (anafylactoïde) reacties (inclusief, maar niet beperkt tot, anafylaxie, bronchospasmen, roodheid, rash, hypotensie, larynxoedeem en Quincke-oedeem) kunnen optreden bij patiënten met of zonder overgevoelighedsantecedenten voor aspirine, andere NSAID's of Taradyl. Ze kunnen ook optreden bij mensen met antecedenten van Quincke-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijvoorbeeld astma) en neuspoliepen. Anafylactoïde reacties zoals anafylaxie kunnen een fatale afloop hebben. Daarom moet Taradyl met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met antecedenten van astma en bij patiënten met een volledig of gedeeltelijk syndroom van neuspoliepen, Quincke-oedeem en bronchospasmen.

Voorzorgen betreffende de vruchtbaarheid

Zoals elke inhibitor van de cyclooxygenase/prostaglandinesynthese kan ketorolac de vruchtbaarheid verminderen en is niet aangewezen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of bij wie naar de oorzaken van onvruchtbaarheid gezocht wordt, dient men het stopzetten van ketorolac te overwegen.

Hepatische effecten

Een significante verhoging van de levertransaminasen (GOT en GTP) werd gerapporteerd bij minder dan 1% van de patiënten.

Indien klinische tekenen of symptomen van leverlijden of systemisch lijden (eosinofilie, rash, ...) verschijnen, is het aangewezen de toediening van ketorolac onmiddellijk te stoppen. De klaring van ketorolac is klinisch niet significant gewijzigd bij patiënten met leverinsufficiëntie van het cirrotisch type.

Voorzorgen bij bejaarden

Bijwerkingen van NSAID's, vooral maagdarmbloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn, komen vaker voor bij bejaarden. Bij bejaarden is de terminale plasmahalfwaardetijd van ketorolac langer en kan de plasmaklaring afgenomen zijn. De laagste marge van de posologie is aanbevolen.

Retentie van vocht en oedeem :

Vochtretentie, hypertensie en oedemen werden gemeld tijdens het gebruik van ketorolac. Deze laatste zal dus met voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij hypertensieve patiënten, bij patiënten met hartdecompensatie, of bij patiënten met een risico op vochtretentie en oedemen (bijvoorbeeld : cirrose).

Ketorolac is niet aangewezen voor obstetrische analgesie.

Samenvatting van de Productkenmerken

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de gelijktijdige toediening van probenecide omdat een wijziging van de farmacokinetiek van ketorolac werd gemeld.

Voorzichtigheid is aangeraden bij de gelijktijdige toediening van methotrexaat, vermits men gemeld heeft dat sommige geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese inhiberen, de creatineklaring reduceren, en dus eventueel zijn toxiciteit versterken.

Misbruik van geneesmiddel en afhankelijkheid

Ketorolac leidt niet tot afhankelijkheid. Geen enkel ontwenningssymptoom werd waargenomen ten gevolge van het plots stoppen van zijn toediening.

Ethanol

Taradyl bevat 100 mg alcohol (ethanol) in elke 1 ml overeenkomend met 100 mg/ml (10% w/v). De hoeveelheid in 1 ml van dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

Natriumgehalte

Taradyl bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Corticosteroiden : verhoogd risico op maagdarmbloedingen of ulceraties (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia : NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine verhogen. Taradyl remt de bloedplaatjesaggregatie, vermindert de tromboxaanconcentraties en verlengt de bloedingstijd. In tegenstelling tot de verlengde effecten van aspirine, wordt de bloedplaatjesfunctie opnieuw normaal binnen 24 tot 48 uur na de stopzetting van de behandeling met Taradyl.

Antibloedplaatjesmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op maagdarmbloedingen (zie rubriek 4.4).

De therapeutische associatie van ketorolac met andere NSAID's (waaronder de salicylaten en pyrazolon) is tegenaangewezen aangezien het risico hierbij op ernstige NSAID geïnduceerde, gerelateerde bijwerkingen toeneemt.

Gelijktijdig gebruik van pentoxyfylline is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3) aangezien er een verhoogde neiging is tot bloedingen.

De gelijktijdige toediening van probenecid reduceert de klaring van ketorolac en verhoogt de plasmaspiegels en de terminale halfwaardetijd van ketorolac significant. (zie rubriek 4.3).

Bepaalde inhibitoren van de prostaglandinesynthese reduceren de klaring van methotrexaat; hierdoor neemt de eventuele toxiciteit toe.

Bepaalde inhibitoren van de prostaglandinesynthese reduceren de klaring van lithium, hierdoor stijgen de plasmaconcentraties. Verhoogde plasmaconcentraties van lithium werden gemeld tijdens behandelingen met Taradyl. De gelijktijdige toediening van lithiumzouten is tegenaangewezen. (zie rubriek 4.3).

Ketorolac verandert de proteïnebinding van digoxine niet. In-vitrostudies tonen aan dat met therapeutische salicylaatconcentraties (300 µg/ml) de binding van ketorolac met ongeveer 99,2-97,5% is verminderd. Dat kan de plasmaconcentraties van vrij ketorolac verdubbelen. Therapeutische concentraties van digoxine, warfarine, ibuprofen, naproxen, piroxicam, acetaminofeen, fenytoïne en tolbutamide veranderen de proteïnebinding van ketorolac niet.

Hoewel studies geen significante interactie tussen Taradyl en warfarine of heparine aantonen, kan het gelijktijdige gebruik van Taradyl en behandelingen die de hemostase beïnvloeden, inclusief therapeutische dosissen van een antistollingsbehandeling (warfarine), lage profylactische dosissen heparine (2500-5000

Samenvatting van de Productkenmerken

eenheden om de 12 uur) en dextranen, gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico.

Ketorolac verlaagt het diuretische antwoord op furosemide bij normovolemische patiënten matig (minder dan 20%). Bijzondere voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten met hartdecompensatie.

NSAID's kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen. Als een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel samen met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist wordt toegediend, kan het risico op acute nierinsufficiëntie, dat gewoonlijk reversibel is, worden verhoogd bij sommige patiënten met een aangetaste nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of bejaarden). Bijgevolg moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten een aangepaste dosering krijgen en de nierfunctie moet na de start van een combinatiebehandeling en daarna op regelmatige tijdstippen worden gecontroleerd.

Er werd aangetoond dat Taradyl de behoefte aan opioïdanalgetica verminderde bij de verlichting van postoperatieve pijn.

Aangezien de NSAID's de nierfunctie kunnen aantasten, is het aanbevolen de nierfunctie te controleren wanneer een patiënt die behandeld wordt met ciclosporine een behandeling met een NSAID begint of wanneer de dosis van het NSAID verhoogd wordt.

Ketorolac moet met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van combinatie met andere proteïnegebonden middelen zoals sulfonylurea.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De inhibitoren van de prostaglandinesynthese kunnen de zwangerschap en/of de ontwikkeling van embryo/foetus negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies tonen een verhoogd risico op een miskraam, hartafwijkingen en gastroschisis aan na gebruik van een prostaglandinesyntheseinhibitor in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico voor een hartafwijking was gestegen van minder dan 1%, naar ongeveer 1,5%. Men vermoedt dat het risico stijgt afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling. Bij dieren heeft toediening van een prostaglandinesyntheseinhibitor een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit aangetoond.

Additioneel werden er ook verhoogde incidenties gerapporteerd van verschillende afwijkingen, waaronder hartafwijkingen, bij dieren waarbij een prostaglandinesyntheseinhibitor werd toegediend gedurende de organogenetische periode.

Ketorolac doorkruist voor ongeveer 10% de placenta.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ketorolac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie bij de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom is ketorolac gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet aangewezen, tenzij echt nodig. Indien ketorolac wordt toegediend aan vrouwen die proberen zwanger te worden of gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden te worden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ketorolac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ketorolac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Gedurende het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesyntheseinhibitoren

de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven)

de moeder en de borling, op het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:

Samenvatting van de Productkenmerken

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd of een anti-aggregerend effect welke zelfs bij heel lage dosis kan optreden
- inhibitie van de baarmoedercontracties wat resulteert in vertraagde of langdurige arbeid.

Bijgevolg is ketorolac tegenaangewezen gedurende het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het mag alleen toegediend worden gedurende de eerste twee trimesters van de zwangerschap indien echt nodig.

Arbeid en bevalling

Ketorolac is tegenaangewezen tijdens de arbeid en bevalling, aangezien het door zijn prostaglandinesyntheseinhiberend effect, de bloedsomloop van de foetus negatief kan beïnvloeden en het de baarmoedercontracties kan inhiberen, met dus een verhoogd risico op baarmoederbloedingen.

Borstvoeding

Er is aangetoond dat ketorolac en zijn metaboliëten terecht komt in de foetus en melk van dieren. Ketorolac is ook teruggevonden in lage concentraties in melk van lacterende vrouwen, daarom is ketorolac niet aangewezen bij moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ketorolac, net als elk geneesmiddel dat de synthese van prostaglandinen en cyclooxygenase remt, wordt afgeraden bij vrouwen die zwanger willen worden.

De toediening van ketorolac dient te worden gestaakt bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan. Zie rubriek 4.4 wat betreft vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten kan ketorolac slaperigheid, sufheid, vertigo, slaapstoornissen of depressie veroorzaken. Patiënten die deze of gelijkaardige ongewenste effecten ondervinden dienen voorzichtig te zijn bij elke activiteit waarbij een volledige reactiecapaciteit vereist is.

4.8 Bijwerkingen

Post-Marketing

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij patiënten die ketorolac krijgen; de frequenties van de gemelde gevallen zijn niet gekend, omdat ze op vrijwillige wijze werden gemeld door een populatie waarvan de grootte onzeker is.

Maagdarmstelselaandoeningen : De bijwerkingen die het meest worden aangetroffen, zijn maagdarmaandoeningen. Er kunnen gastro-duodenale zweer, maagdarmszweer, -perforaties of -bloedingen optreden die soms fataal zijn, vooral bij bejaarden (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdomina(a)l(e) pijn/ongemak, melena, hematemese, stomatitis, hemorragische stomatitis, oprispingen, oesofagitis, maagdarmszweer, rectale bloeding, pancreatitis, droge mond, gevoel van volheid, verergering van colitis en van de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld als reactie op de toediening. Gastritis werd minder vaak vastgesteld.

Infecties en parasitaire aandoeningen : aseptische meningitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen : trombopenie.

Immuunsysteemaandoeningen : anafylaxie, anafylactoïde reacties (anafylactoïde reacties kunnen – net als anafylaxie – een fatale afloop hebben), overgevoelighedsreacties zoals bronchospasmen, roodheid van de huid, rash, hypotensie, larynxoedeem.

Anafylactische reacties komen doorgaans voor bij patiënten met antecedenten van overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur, NSAID's en ketorolac. Ze kunnen echter ook voorkomen bij patiënten zonder bekende allergische antecedenten voor een van deze geneesmiddelen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen : anorexie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie.

Samenvatting van de Productkenmerken

Psychische stoornissen : denkstoornissen, depressie, insomnia, angst, nervositas, psychotische reacties, vreemde dromen, hallucinaties, euforie, concentratiestoornissen, somnolentie.

Zenuwstelselaandoeningen : hoofdpijn, duizeligheid, convulsies, paresthesie, hyperkinesie, smaakstoornissen, zeldzame epileptische reacties.

Oogaandoeningen : wazig zicht.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen : tinnitus, gehoorsverlies, vertigo.

Nier- en urinewegaandoeningen : acute nierinsufficiëntie, verhoogde mictiefrequentie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, urineretentie, oligurie, hemolytisch-uremisch syndroom, dorsolumbale pijn (flank pain syndrome) met of zonder hematurie of/en azotemie, hematurie, polyurie. Zoals voor andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese in de nieren remmen kan de inname van een dosis ketorolac IV worden gevolgd door tekens van een nierfunctiestoornis, met name een verhoging van de creatinine- en kaliumspiegel.

Hartaandoeningen : palpitations, bradycardie, hartinsufficiëntie.

Bloedvaataandoeningen : hypertensie, hypotensie, hematoom, roodheid, bleekheid, hemorragie van postoperatieve wonden. Oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gemeld in combinatie met een behandeling met NSAID's. Klinische studies en epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van bepaalde NSAID's (vooral als ze in een hoge dosis en gedurende lange tijd worden gebruikt) het risico op arteriële trombotische evenementen (bijvoorbeeld, een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident) licht kan verhogen (cf. sectie 4.4). Hoewel met ketorolac geen verhoging van trombotische evenementen zoals een myocardinfarct werd aangetoond, zijn er onvoldoende gegevens om zo'n risico met ketorolac uit te sluiten.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen : vrouwelijke infertiliteit.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: epistaxis, astma, dyspneu, longoedeem.

Lever- en galaandoeningen : hepatitis, cholestatische icterus, leverinsufficiëntie. Verhoging van de leverenzymen: ze overschrijden zelden de bovengrens van de normaalwaarden (minder dan 1% in de loop van de klinische studies). Deze afwijking kan aanhouden, voorbijgaand zijn of zich voortzetten.

Huid- en onderhuidaandoeningen : exfoliatieve dermatitis, maculopapulaire rash, jeuk, netelroos, purpura, Quincke-oedeem, transpiratie, bulleuze aandoeningen inclusief het Stevens-Johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Lyell (zeer zelden).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen : myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen : extreme dorst, asthenie, oedeem, reacties op de injectieplaats, koorts, thoracale pijn.

Onderzoeken : gewichtstoename, verlengde bloedingstijd, toename van de ureum- en creatinineplasma'spiegels, afwijkende leverfunctietests.

Afwijking van laboratoriumtesten (zie Post-Marketing in rubriek 4.8).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be

Samenvatting van de Productkenmerken

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekens

Abdominale pijn, nausea, braken, hyperventilatie, ulcera peptica en/of erosieve gastritis, evenals nierfunctiestoornissen kunnen optreden bij een eenmalige overdosering. Deze symptomen verdwijnen bij stopzetting van het geneesmiddel.

Gastro-intestinale bloedingen kunnen voorkomen. Hypertensie, acute nierinsufficiëntie, ademhalingsdepressie en coma kunnen voorkomen na inname van NSAID's, maar zijn zeldzaam.

Anafylactoïde reacties werden gemeld na inname van therapeutische dosissen NSAID's en kunnen na een overdosering optreden.

Behandeling

Aangezien meer nauwkeurige gegevens nog ontbreken, zijn de klassieke maatregelen voor controle van de vitale functies aanbevolen. Zij vereisen gewoonlijk een hospitalisatie. De behandeling moet symptomatisch gebeuren. Door dialyse wordt ketorolac niet merkbaar uit de bloedbaan verwijderd. Er is geen specifiek tegengif.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel, ATC- code: M01AB15 /S01BC05.

Ketorolac is een niet morfine-achtig analgeticum. Het behoort tot de niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca en tot de inhibitoren van de prostaglandinesynthese. Het betreft een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel dat gebruikt wordt omwille van zijn analgetische eigenschappen.

In therapeutische dosissen bezit ketorolac analgetische eigenschappen die tot uiting komen bij dosissen die veel lager zijn dan deze waarbij de anti-inflammatoire eigenschappen zich manifesteren.

Tijdens de klinische studies bleek dat ketorolac tromethamine 10 mg IM een analgetisch effect vertoonde dat beter was dan of identiek aan 6 mg morfine.

Ketorolac vertoont eveneens een antipyretische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ketorolac tromethamine, IM toegediend, wordt snel en volledig geabsorbeerd. De biodisponibiliteit is 100%. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na ongeveer 50 minuten.

De totale plasmaklaring wordt geschat op 0.55 ml/min./kg. Deze wijzigt niet in geval van chronische toediening.

De plasmaconcentratie in steady state (IM) wordt bereikt na 1 dag, waarbij 4 dosissen per dag worden toegediend.

Bij intraveneuze toediening van één enkele dosis van 10 mg ketorolac bedraagt de gemiddelde plasmaconcentratie 2.4 mcg/ml na gemiddeld 5.4 minuten. De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 5.1 uren, het gemiddelde distributievolume is 0.15 l/kg en de totale plasmaklaring bedraagt 0.35 l/min/kg.

De binding aan plasmaproteïnen bedraagt meer dan 99%.

Samenvatting van de Productkenmerken

De farmacokinetiek van de IM vorm wordt het best beschreven aan de hand van het bicompartimenteel model. De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 5.3 u. (SD = 1) bij de jonge volwassene en 7 u. (SD = 1.4) bij de bejaarde.

Ketorolac wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot een geconjugeerd glucuronzuur en bijkomend ook tot een p-hydroxy-metabooliet. De metaboolieten bezitten geen biologische activiteit.

Ketorolac tromethamine en zijn metaboolieten worden hoofdzakelijk via de nieren (91.4%) geëlimineerd; de rest wordt teruggevonden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar..

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol 96% (V/V), natriumchloride, natriumhydroxide of zoutzuur tot pH 7,4, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ketorolac mag niet gemengd worden in kleine volumes (bijvoorbeeld in een spuit) met morfine, pethidine, promethazine of hydroxyzine aangezien dit zou leiden tot precipitatie.

Ketorolac mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met uitzondering van deze vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en beschermd tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze tot geelachtige vloeistof.

Dozen met 5 ampullen van 1 ml, in wit glas.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ketorolac is verenigbaar met de gebruikelijke zoutoplossingen, dextrose 5%, Ringer of Ringer-Lactaat of plasma-oplossingen.

Het is compatibel met aminofylline, lidocaïne, morfine, meperidine, dopamine, insuline, heparine, indien het als IV-oplossing gemengd wordt in standaardflacons of in zakjes verpakt in sets.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Denemarken

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE156493

LU: 2008029670

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning : 17/12/1991

B. Datum van laatste hernieuwing: 28/01/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 08/2025.