

## **Tora-dol**

Atrna Pharma Switzerland AG

### **Zusammensetzung**

Wirkstoffe

Ketorolac als Ketorolac trometamol

*Hilfsstoffe*

*Injektionslösung*

*Tora-dol 30 mg/ml*

Ethanol 100 mg/ml, Natriumchlorid (Natriumgehalt: 1.71 mg pro Ampulle), Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid oder Salzsäure (zur pH Einstellung).

*Filmtablette*

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat 69 mg, Magnesiumstearat

Die Kerne der Filmtabletten sind mit einem Film aus Opadry White YS-1R-7002 (Hypromellose, Titaniumdioxid E171 und Makrogol 8000) überzogen.

### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

*Tora-dol 30 mg/ml Injektionslösung*

Farblose Ampullen zu 30 mg Ketorolac trometamol in 1 ml Lösung.

*Tora-dol Filmtabletten*

Runde, weisse Filmtablette zu 10 mg Ketorolac trometamol.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

*Erwachsene*

Tora-dol Ampullen 30 mg sind angezeigt als Alternative zu Opiaten bei der Behandlung postoperativer Schmerzen.

Tora-dol Filmtabletten 10 mg sind angezeigt für die Kurzzeitbehandlung von akuten Schmerzen z.B. nach operativen Eingriffen, bei unfallbedingten Verletzungen wie Verstauchungen, Verrenkungen und Zerrungen. Tora-dol kann auch angewendet werden bei plötzlich auftretenden Rücken- und Muskelschmerzen.

*Kinder ab 2 Jahren*

Tora-dol Ampullen sind angezeigt zur intravenösen Anwendung bei starken postoperativen Schmerzen, wenn Opiate kontraindiziert sind.

### **Dosierung/Anwendung**

*Allgemein*

Unerwünschte Wirkungen lassen sich vermindern, indem die niedrigste wirksame Dosis über die zur Kontrolle der Symptome erforderliche kürzeste Anwendungsdauer verabreicht wird (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Übliche Dosierung*

Die Dosierung soll grundsätzlich der Intensität der Schmerzen angepasst werden.

### *Erwachsene*

	Einzel-dosis	Maximale Tages-dosis
Ampullen 30 mg	10-30 mg	90 mg
Filmtabletten 10 mg	10 mg	40 mg

Die Tagesdosis soll auf mehrere Einzeldosen verteilt werden; bis 4x/Tag (alle 6-8 Stunden). Die empfohlene Maximaldosis darf nicht überschritten werden. Die Behandlung mit Ampullen ist bei akuten und schweren Schmerzzuständen angezeigt und sollte nicht länger als 2 Tage dauern. Die Ampullen sollen intramuskulär (i.m.) injiziert werden oder i.v. (langsam über mindestens 15 Sekunden injizieren).

Die i.v.-Verabreichung soll nur erfolgen, wenn die orale oder i.m. Gabe nicht möglich oder praktikabel ist (z.B. bei akuten postoperativen Problemen, Koliken, Koagulationsproblemen). Falls nötig kann die Behandlung anschliessend mit Tora-dol Filmtabletten fortgesetzt werden.

Ist ein Wechsel der Behandlung von Ampullen zu Filmtabletten angezeigt, besteht die Möglichkeit, die beiden Darreichungsformen bis zur Tageshöchstdosis von 90 mg zu kombinieren.

Die Filmtabletten sollten nicht länger als 7 Tage verabreicht werden.

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei verminderter Nierenfunktion wird folgendes therapeutisches Schema empfohlen:

Creatinin-Clearance (ml/min/kg)	Creatinin-Clearance (mg/dl)	Dosisreduktion
>0,7	<1,90	keine
0,2 - 0,7	1,90 - 5,00	50%

Bei Patienten mit Serum-Creatininspiegeln über 5,0 mg/dl nicht anwenden.

#### *Ältere Patienten*

Es sollte die niedrigste, noch wirksame Dosis von Tora-dol angewendet werden, da bei diesen die Ausscheidung verlangsamt ist.

Die maximale Tagesdosis für ältere Patienten beträgt 60 mg.

### *Kinder*

#### *Tora-dol Ampullen*

Bei Kindern soll die Injektionslösung mit Tora-dol postoperativ als i.v. Einzeldosisinjektion verabreicht werden, auf die bei Bedarf mehrere i.v. Bolusinjektionen folgen. Die bei Kindern empfohlene Applikationsart für Ketorolac ist die i.v. Injektion, da eine i.m. Injektion schmerzhaft ist.

### *Einzeldosis*

Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren:

I.v. Verabreichung: Eine Dosis zu 0,5 - 1,0 mg/kg.

#### *Mehrfachdosis*

Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren: 0,5 - 1,0 mg/kg i.v., gefolgt von 0,5 mg/kg i.v. alle 6 Stunden.

Die Gesamtdauer der Anwendung wiederholter Bolusdosen von Tora-dol Injektionslösung bei Kindern darf 2 Tage nicht überschreiten. Die Verwendung der Injektionslösung mit Tora-dol bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen, da bei Patienten dieser Altersgruppe nur beschränkte Erfahrungen gesammelt wurden.

#### *Tora-dol Filmtabletten*

Die Verwendung von Tora-dol Filmtabletten bei Kindern wird nicht empfohlen.

#### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Anamnese von Bronchospasmus, Urtikaria oder allergieähnlichen Symptomen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika.

Drittes Trimenon der Schwangerschaft und während der Geburt (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Aktive oder früher durchgemachte Magen- und/oder Duodenalulzera, gastrointestinale Blutungen oder Perforation.

Entzündliche Darmerkrankungen (wie M. Crohn, Colitis ulcerosa).

Schwere Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhose und Aszites).

Patienten mit mittel bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe «Dosierung/Anwendung/Spezielle Dosierungsanweisung») sowie Patienten mit Hypovolämie und Dehydratation.

Schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance  $< 30$  ml/min).

Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV).

Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (resp. Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine).

Hohes Risiko postoperativer Blutung (z.B. Tonsillektomie) oder unvollständiger Hämostase, Blutbildungsstörungen oder zerebrovaskulärer Blutung.

Zusammen mit Lithium, Pentoxifyllin, Probenecid oder hohen Dosen Antikoagulantien (siehe «Interaktionen»).

Zusammen mit anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern oder Acetylsalicylsäure.

Tora-dol ist als prophylaktisches Analgetikum vor Operationen kontraindiziert, da es die Thrombozytenaggregation hemmt. Intraoperativ ist es wegen der erhöhten Blutungsgefahr ebenfalls kontraindiziert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die neuraxiale (epidurale oder intrathekale) Verabreichung der Injektionslösung mit Tora-dol ist wegen ihres Alkoholgehalts kontraindiziert.

Tora-dol Injektionslösung darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da beschränkte Erfahrungen gesammelt wurden.

Die Verwendung von Tora-dol Filmtabletten bei Kindern wird nicht empfohlen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### *Allgemeiner Warnhinweis für die Anwendung von systemischen nicht-steroidalen Antirheumatika*

Gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen können während der Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), COX-2 selektiv oder nicht, jederzeit auch ohne Warnsymptome oder anamnestische Hinweise auftreten. Um dieses Risiko zu verringern, sollte die kleinste wirksame Dosis während der kürzest möglichen Therapiedauer verabreicht werden.

Ältere und geschwächte Patienten sind bekanntlich für solche Komplikationen am meisten empfänglich, wobei die Anfälligkeit mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung zunimmt.

Für gewisse selektive COX-2-Hemmer wurde in Placebo-kontrollierten Studien ein erhöhtes Risiko für thrombotische kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen gezeigt. Es ist noch nicht bekannt, ob dieses Risiko direkt mit der COX-1/COX-2-Selektivität der einzelnen NSAR korreliert. Da für Ketorolac zur Zeit keine vergleichbaren klinischen Studiendaten unter maximaler Dosierung und Langzeittherapie vorliegen, kann ein ähnlich erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Daten sollte Ketorolac bei klinisch gesicherter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder bei Patienten mit erheblichen Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Auch wegen diesem Risiko sollte die kleinste wirksame Dosis während der kürzest möglichen Therapiedauer verabreicht werden.

Die renalen Effekte der NSAR umfassen Flüssigkeitsretention mit Ödemen und/oder arterieller Hypertonie. Bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion und anderen Zuständen, die zur Flüssigkeitsretention prädisponieren, sollte Ketorolac deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist ebenfalls geboten bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder ACE-Hemmer einnehmen, sowie bei erhöhtem Risiko einer Hypovolämie.

#### *Auswirkungen auf die Nieren*

Wie im Falle anderer Arzneimittel, welche die Prostaglandin-Biosynthese hemmen, wurde eine Erhöhung der Blut-Harnstoff-Werte und von Creatinin festgestellt.

Wegen der fast ausschliesslichen Ausscheidung von Tora-dol durch die Nieren, sollten Patienten mit deutlichen Schädigungen der Nierenfunktion kein Tora-dol erhalten, es sei denn, die zu erwartenden Vorteile überwiegen die Risiken. Die Dosierung sollte reduziert und der Nierenstatus laufend überprüft werden. Patienten mit einer Volumenverminderung infolge Blutverlust oder schwerer Dehydratation können auf eine renale Prostaglandinproduktion zur Aufrechterhaltung der renalen Perfusion und damit der glomerulären Filtrationsgeschwindigkeit angewiesen sein. Inhibitoren einer Prostaglandinsynthese wie Tora-dol können unter diesen Umständen den renalen Blutfluss zusätzlich verkleinern. Eine strikte Kontrolle des Harnabsatzes, von Serum-Harnstoff und Serum-Creatinin ist bis zur Wiederherstellung des normalen Volumens zu empfehlen.

Wie bei anderen Arzneimitteln, welche die Prostaglandin-Biosynthese hemmen, können sich auch bei der Verwendung von Tora-dol nachstehende Nierenveränderungen einstellen: Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Papillennekrose, nephrotisches Syndrom und akutes Nierenversagen. Andere Nierenerkrankungen sind ebenfalls möglich.

### *Hämatologische unerwünschte Wirkungen*

Tora-dol hemmt die Plättchenaggregation und kann die Blutungszeit verlängern, ohne aber die Plättchenzahl, die Prothrombinzeit oder die partielle Thromboplastinzeit zu beeinflussen.

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation ist nach Absetzen von Tora-dol reversibel. Patienten mit Koagulationsstörungen oder solche, die mit Arzneimittel behandelt wurden, welche einer Hämostase entgegenwirken, sollten sorgfältig beobachtet werden, wenn Tora-dol verwendet wird. Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Tora-dol in der Neurochirurgie, wo eine verlängerte Blutungszeit Probleme verursachen kann.

### *Hautreaktionen*

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschliesslich das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) sind im Zusammenhang mit der Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika sehr selten gemeldet worden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Das Risiko, dass diese Reaktion auftritt, scheint bei Behandlungsbeginn am grössten zu sein, und in den meisten Fällen setzen diese Reaktionen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn ein. Tora-dol sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautveränderungen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt werden.

### *Auswirkung auf die Leber und systemische Reaktionen*

Falls sich Symptome einer hepatischen Erkrankung manifestieren oder systemische Nebenwirkungen (Eosinophilie, grossflächiger Ausschlag etc.) auftreten, sollte eine Behandlung mit Tora-dol unterbrochen werden.

### *Kombination mit anderen NSAR*

Vor einer Anwendung zusammen mit anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern sollte wegen möglicher additiver Nebenwirkungen abgesehen werden.

### *Missbrauch/Abhängigkeit*

Tora-dol hat kein Suchtpotential. Nach abruptem Absetzen von Tora-dol sind keine Entzugserscheinungen beobachtet worden.

### *Hilfsstoffe von besonderem Interesse*

#### *Tora-dol Filmtabletten*

Tora-dol Filmtabletten enthalten 69 mg Laktose-Monohydrat pro Filmtablette. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### *Tora-dol Injektionslösung*

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Ethanol 96% (v/v) pro Ampulle. Die Menge in einer Ampulle dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

### **Interaktionen**

Nichtsteroidale Entzündungshemmer können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken. Tora-dol hemmt die Thrombozytenaggregation, verringert die Thromboxanspiegel und

verlängert die Blutungszeit. Im Gegensatz zur langanhaltenden Wirkung von Aspirin, normalisiert sich die Thrombozytenfunktion nach Absetzen von Tora-dol innerhalb von 24–48 Stunden.

Es besteht ein erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Blutungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), wenn Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern kombiniert werden.

Nach Vorbehandlung mit Tora-dol und anschliessender zusätzlicher Verabreichung einer Einmaldosierung von 25 mg Warfarin wurden am Menschen keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik der Warfarin-Enantiomere festgestellt.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Heparin führte zu keinen pharmakodynamischen Wirkungen der Kombination auf die üblicherweise festgestellte Blutungszeit oder die Kaolin-Cephalin-Gerinnungszeit.

In vitro vermindert Tora-dol nur leichtgradig (von 99,5% auf 99,3%) die Bindung von Warfarin an Plasmaproteine. Bei therapeutischen Konzentrationen von Salizylat (300 µg/ml) wurde in vitro die Bindung von Tora-dol von 99,2% auf 97,5% herabgesetzt. Therapeutische Konzentrationen von Digoxin, Warfarin, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam, Paracetamol, Phenytoin und Tolbutamid veränderten die Proteinbindung von Tora-dol nicht.

Da Tora-dol nur in niedrigen Konzentrationen im Plasma vorhanden ist, ist es nicht wahrscheinlich, dass andere proteingebundene Arzneimittel massgeblich verdrängt werden.

Aufgrund von Tier- und Humanstudien ist nicht damit zu rechnen, dass Tora-dol die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Enzyminduktion oder Hemmmechanismen verändert.

Die gleichzeitige Anwendung von Tora-dol und Probenecid bewirkt eine verminderte Ketorolac-Clearance und in der Folge einen Anstieg der Ketorolac-Plasmaspiegel sowie eine Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Tora-dol vermindert die Diurese-Reaktion auf Furoseme in Personen mit normalem Volumen um etwa 20%. Ketorolac kann bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöhen.

Erfahrungen mit anderen Prostaglandin-Synthese-Hemmern schliessen die Möglichkeit einer Hemmung der renalen Lithium-Clearance nicht aus; auch die Ausscheidung von Methotrexat kann vermindert werden.

Nichtsteroidale Entzündungshemmer können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva vermindern. Das Risiko einer – im Allgemeinen reversiblen – akuten Niereninsuffizienz kann bei einzelnen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (zum Beispiel dehydrierten oder älteren Patienten) erhöht sein, wenn ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern kombiniert werden. Eine solche Kombination sollte daher, vor allem bei älteren Patienten, mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten adäquat eingestellte Dosen erhalten, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie und anschliessend in regelmässigen Abständen erwogen werden.

Tora-dol wurde gleichzeitig mit Morphin in verschiedenen klinischen Prüfungen an postoperativen Schmerzpatienten eingesetzt, ohne dass nachteilige Interaktionen auftraten.

## **Schwangerschaft/Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes

Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschliesslich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ketorolac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ketorolac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

#### *Oligohydramnion / neonatale Niereninsuffizienz*

Die Einnahme von NSARs, in der 20. SSW oder später kann zu fetalen Nierenfunktionsstörungen führen, die Oligohydramnion und, in bestimmten Fällen, neonatale Niereninsuffizienz verursachen können. Diese unerwünschten Wirkungen treten im Durchschnitt nach Tagen bis Wochen der Behandlung auf, obwohl in seltenen Fällen bereits 48 Stunden nach Beginn der NSAR-Behandlung über Oligohydramnion berichtet wurde. Oligohydramnion ist oft, aber nicht immer, mit Absetzen der Behandlung reversibel. Zu den Komplikationen eines verlängerten Oligohydramnios können z.B. Kontrakturen der Gliedmassen und eine verzögerte Lungenreifung gehören. Nach der Markteinführung waren in einigen Fällen von eingeschränkter neonataler Nierenfunktion invasive Verfahren wie Austauschtransfusion oder Dialyse erforderlich.

Erwägen Sie eine Ultraschallüberwachung des Fruchtwassers, wenn die Behandlung mit Tora-dol länger als 48 Stunden dauert. Setzen Sie Tora-dol ab, wenn ein Oligohydramnion auftritt, und führen Sie eine Nachuntersuchung gemäß der klinischen Praxis durch.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters ist Ketorolac kontraindiziert. Alle Prostaglandinsynthesehemmer können:

#### *Den Fetus folgenden Risiken aussetzen*

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreitet.

#### *Mutter und Kind folgenden Risiken aussetzen*

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

#### *Stillzeit*

NSAR treten in die Muttermilch über. Vorsichtshalber soll Ketorolac deshalb von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Ist die Behandlung unerlässlich, ist der Säugling auf Flaschennahrung umzustellen.

#### *Fertilität*

Die Anwendung von Ketorolac kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Ketorolacum in Betracht gezogen werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Die Verwendung von Tora-dol kann bei einzelnen Patienten zu Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen oder Depression führen. Patienten, welche diese oder ähnliche unerwünschte Wirkungen feststellen, sollten vorsichtig sein bezüglich Aktivitäten, die volle Aufmerksamkeit erfordern.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Häufigkeiten*

Nachstehend werden folgende Häufigkeitsangaben verwendet: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Purpura.

Selten: Thrombozytopenie, verlängerte Blutungszeit.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von COX-2-Inhibitoren und gewissen nichtsteroidalen Entzündungshemmern (insbesondere in hohen Dosen) ein erhöhtes Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Apoplexie) nach sich ziehen kann. Zwar hat die Anwendung von Ketorolac keine Zunahme thrombotischer Ereignisse wie Myokardinfarkt ergeben, doch liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Ketorolac auszuschliessen.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Selten: Hyperkaliämie, Hyponatriämie,

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Gelegentlich: Angst, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Schlafstörungen, Nervosität

Selten: Psychotische Reaktionen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Sehr häufig: Kopfschmerzen (17%).

Häufig: Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel.

Gelegentlich: Abnorme Träume, anomales Denken, Hyperkinesie, Konzentrationsschwierigkeiten, Parästhesien.

Selten: Aseptische Meningitis.

#### *Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Sehstörungen.

#### *Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths*



Gelegentlich: Ohrensausen, Hörverlust.

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Palpitation.

Selten: Bradykardie, Thoraxschmerz.

#### *Gefässerkrankungen*

Gelegentlich: Nasenbluten.

Selten: Hämatome, postoperative Wundblutungen, Hypotonie.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Gelegentlich: Asthma, Dyspnoe, Lungenödem.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit (12%), Dyspepsie (12%), Bauchschmerzen und -beschwerden (13%).

Häufig: Obstipation, Durchfall, Blähungen, Völlegefühl, Stomatitis, Erbrechen.

Gelegentlich: Gastrointestinale Geschwüre, Mundtrockenheit, Aufstossen, Gastritis, rektale Blutungen.

Selten: Gastrointestinale Blutungen, Hämatemesis, Ösophagitis, Pankreatitis, gastrointestinale Perforation, schwarzer Stuhl.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: Abnorm veränderte Leberfunktionswerte, Hepatitis, cholestatischer Ikterus, Leberinsuffizienz.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

Häufig: Juckreiz, Exanthem.

Gelegentlich: Urtikaria, Blässe.

Selten: Exfoliative Dermatitis, bullöse Reaktionen inklusive Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), DRESS-Syndrom, makulopapulöses Exanthem, Hautrötung.

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelschmerzen

Selten: Krämpfe

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: Erhöhte Harnfrequenz, Harnretention, Oligurie.

Selten: Akutes Nierenversagen, Seitenschmerz (mit oder ohne Hämaturie bzw. Azotämie), hämolytisch-urämisches Syndrom, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, erhöhte Serumharnstoff- und Creatininwerte.

Wie bei anderen Arzneimitteln, welche die renale Prostaglandinsynthese hemmen, können nach einer Dosis Tora-dol Anzeichen von Nierenfunktionsstörungen – unter anderem erhöhtes Creatinin und Kalium – auftreten.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sehr selten: Unfruchtbarkeit.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Ödeme, Schwitzen, Schmerzen an der Injektionsstelle.

Gelegentlich: Asthenie, Gewichtszunahme, Fieber, übermässiger Durst, Appetitlosigkeit.

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, Bronchospasmus, Hautrötung, Exanthem, Hypotonie, Kehlkopfödem, angioneurotisches Ödem, anaphylaktoide Reaktionen. Anaphylaktoide Reaktionen können – wie die Anaphylaxie – tödlich verlaufen.

#### *Erfahrungen nach der Markteinführung*

*Erkrankungen des Nervensystems:* Geschmacksänderungen.

*Herzerkrankungen:* Herzinsuffizienz.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Verschlimmerung einer Colitis oder eines Morbus Crohn.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Überdosierung**

### *Anzeichen und Symptome*

Eine einmalige Überdosis von Tora-dol ist verschiedentlich mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hyperventilation, peptischen Geschwüren und/oder erosiver Gastritis sowie Nierenfunktionsstörungen in Verbindung gebracht worden; diese Symptome klangen nach Absetzen der Medikation wieder ab.

Gastrointestinale Blutungen können auftreten. Hypertonie, akute Niereninsuffizienz, Hypoventilation sowie Koma können nach der Einnahme nichtsteroidaler Entzündungshemmer auftreten, sind jedoch selten.

Anaphylaktoide Reaktionen sind nach der Einnahme therapeutischer Dosen nichtsteroidaler Entzündungshemmer gemeldet worden und können infolge einer Überdosierung auftreten.

### *Behandlung*

Nach einer Überdosierung nichtsteroidaler Entzündungshemmer sollten Patienten eine symptomatische und unterstützende Behandlung erhalten. Es sind keine spezifischen Antidots verfügbar. Mittels Dialyse lässt sich Ketorolac nicht in nennenswertem Umfang aus dem Blutkreislauf eliminieren.

Im Bedarfsfall ist eine sofortige Magenspülung vorzunehmen oder zur Resorptionsverminderung Carbo medicinalis zu verabreichen.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

### *ATC-Code*

M01AB15

### *Wirkungsmechanismus*

Tora-dol enthält Ketorolac trometamol, ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer mit analgetischer Wirkung.

Tora-dol ist angezeigt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen. Der Wirkungsmechanismus beruht im Wesentlichen in der Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese.

### *Pharmakodynamik*

Nicht zutreffend.

### *Klinische Wirksamkeit*

Nicht zutreffend.

## **Pharmakokinetik**

### *Absorption*

Sowohl nach intramuskulärer als auch nach oraler Anwendung wird Tora-dol rasch und zu 100% absorbiert.

	Maximale Plasmakonzentration $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Zeit $T_{\max}$ (min)
i.m. 30 mg	2,2	50
i.v. 30 mg	5,01	3,2
i.m. 10 mg	0,77	42
i.v. 10 mg	2,4	5,4
oral 10 mg	0,87	35

Die Nahrung beeinträchtigt die Absorptionsgeschwindigkeit, nicht jedoch die Menge des aufgenommenen Wirkstoffes, während Antazide die Tora-dol-Absorption nicht beeinflussen.

Die Pharmakokinetik von Tora-dol nach Ein- und Mehrfachdosen beim Menschen verhält sich linear. Steady-state-Plasmaspiegel bilden sich nach regelmässiger Dosierung im 6-Stunden-Intervall nach 1 Tag aus.

### *Distribution*

Das Verteilungsvolumen nach einer einmaligen intravenösen Dosis beträgt 0,25 l/kg.

Mehr als 99% des verabreichten Tora-dol wird an die Plasmaproteine gebunden.

### *Metabolismus*

Hauptmetabolite sind Konjugate von Ketorolac und der Parahydroxymetabolit.

### *Elimination*

Tora-dol und seine Metaboliten werden vorwiegend durch die Nieren (91,4%) ausgeschieden, die restlichen Anteile erscheinen in den Fäzes.

Zirka 60% des Wirkstoffes werden unverändert über den Urin ausgeschieden, der Rest wird metabolisiert (ca. 30% als Konjugate und ca. 10% als p-Hydroxy-Ketorolac).

Die mittlere Halbwertszeit beträgt nach parenteraler Applikation einer einfachen Dosis von 30 mg bei jüngeren Erwachsenen 5,3 Stunden (i.m.) bzw. 5,1 Stunden (i.v.) resp. 5,4 Stunden nach oraler Verabreichung.

Bei älteren Patienten ist die Elimination verzögert. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach i.m.-Applikation 7 Stunden, resp. nach oraler Verabreichung 6,2 Stunden.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik von Tora-dol bei Kindern und Erwachsenen unterscheidet sich geringfügig. Die Plasma-Clearance und das Verteilungsvolumen von Ketorolac nimmt ab mit steigendem Alter und kann 2 bis 3 mal höher sein bei jungen Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ohne wesentliche Veränderung der Eliminationshalbwertszeit.

Bei älteren Patienten ist die Plasma-Clearance verglichen mit jungen vermindert (siehe Tabelle).

Im Falle einer Nierenschädigung geht die Tora-dol-Clearance auf ungefähr die Hälfte der Normalwerte zurück (siehe Tabelle).

Bei Leberinsuffizienz (Zirrhose) sind die Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter ohne Bedeutung für die klinische Anwendung (siehe Tabelle).

### *Einfluss von Alter, Leber- und Nierenfunktion auf die Clearance und die terminale Halbwertszeit*

(Werte erhalten nach einer einmaligen i.m. Dosis von 30 mg Ketorolac trometamol)

	Totale Clearance Mittelwert in l/Std./kg	Terminale HW-Zeit Mittelwert
Patienten normal (n = 54)	0,023	5,3
Patienten mit abnormer Leberfunktion (n = 7)	0,029	5,4
Patienten mit Nieren- schädigung (n = 10)	0,016	9,6
Nierendialyse-Patienten (n = 9)	0,016	13,6
Gesunde alte Personen (n = 13) (Durchschnittsalter 72 Jahre)	0,019	7,0

### *Kinder*

(Werte erhalten nach einer einmaligen i.v. Dosis von 0,5 mg/kg)

	Plasma Clearance in l/Std./kg	Eliminationshalbwertzeit Std.
Kinder 4-8 Jahre (n = 10)	0,042	6,10

## **Präklinische Daten**

### *Mutagenität*

Ketorolac trometamol war im Ames-Test, bei der unplanmässigen DNA-Synthese und DNA-Reparatur sowie in Vorwärtsmutations-Assays nicht mutagen. Ketorolac trometamol bewirkte im Maus-Mikronukleustest in vivo keine Chromosomenbrüche. Bei Konzentrationen ab 1'590 mg/ml erhöhte sich unter Ketorolac trometamol die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in den Ovarialzellen von chinesischen Hamstern.

### *Karzinogenität*

Eine 18-monatige Studie bei Mäusen sowie eine 24-monatige Studie bei Ratten lieferte keinen Hinweis auf Karzinogenität.

### *Fertilität*

In Dosen von 9 mg/kg (0,9-faches der AUC beim Menschen) und 16 mg/kg (1,6-faches der AUC beim Menschen) beeinträchtigte Ketorolac trometamol die Fertilität weder in männlichen noch in weiblichen Ratten.

## **Sonstige Hinweise**

### *Inkompatibilitäten*

Tora-dol Injektionslösung sollte nicht in kleinen Volumen (z.B. in einer Spritze) mit Morphinsulfat, Pethidin-Hydrochlorid, Promethazin-Hydrochlorid oder Hydroxyzin-Hydrochlorid vermischt werden; dies bewirkt eine Ausfällung von Ketorolac aus der Lösung. Tora-dol Injektionslösung ist kompatibel mit physiologischer Kochsalzlösung, 5% Glukose, Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung sowie mit Plasmalyte-Lösungen. Bei Vermischung mit i.v. Lösungen, wie sie in Infusionsbestecken mit Standardflaschen und -beuteln enthalten sind, ist Tora-dol kompatibel mit Aminophyllin, Lidocain-Hydrochlorid, Morphinsulfat, Meperidin-Hydrochlorid, Dopamin-Hydrochlorid, Normal-Humaninsulin und Natriumheparinat.

### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### *Besondere Lagerungshinweise*

*Ampullen:* Nicht über 30°C lagern und nicht einfrieren. Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Filmtabletten:* Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### *Hinweise für die Handhabung*

Tora-dol Ampullen enthalten pro 1 ml 100 mg Ethanol.

**Zulassungsnummer**

48802, 48803 (Swissmedic).

**ZulassungsinhaberIn**

Atrahs Pharma Switzerland AG, Zug.

**Stand der Information**

März 2022

27069 / 22.05.2023