

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADREDOL 30 mg/ml İ.M./İ.V. Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Ketorolak trometamol 30.00 mg

Yardımcı Maddeler:

Disodyum edetat 0.50 mg

Etanol (%96) 100.00 mg

Sodyum klorür 4.35 mg

Sodyum hidroksit 0.46 mg

Diğer yardımcı maddeler için. 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

Berrak, renksiz ya da açık sarı çözelti, pratik olarak partikülsüz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonları:

MADREDOL 30 mg/ml İ.M./İ.V. Ampul orta ve ciddi derecedeki akut post-operatif ağrının kısa dönemli tedavisinde endikedir. Tedaviye sadece hastanede başlanmalıdır. Tedavinin maksimum süresi 2 gündür.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

MADREDOL, intramüsküler veya bolus intravenöz enjeksiyonu şeklinde uygulama içindir. Bolus intravenöz dozlar 15 saniyeden daha kısa bir zamanda verilmemelidir. MADREDOL, epidural veya spinal olarak uygulanmamalıdır.

Hem intramüsküler hem de intravenöz uygulamadan sonra analjezik etkinin başlama süresi benzerdir ve 1-2 saat içinde gerçekleşen maksimum analjeziyle birlikte yaklaşık 30 dakikadır. Analjezinin ortalama süresi ortalama genellikle 4-6 saattir.

Dozaj, ağrının ciddiyetine ve hasta cevabına göre ayarlanmalıdır.

Ketorolak'ın çoklu günlük dozlarının intramüsküler veya intravenöz olarak devamlı uygulanması 2 günü aşmamalıdır. Çünkü uzun süreli kullanımda yan etkiler artabilir. Uzun süre dozlama deneyimi sınırlıdır. Çünkü hastaların çoğu oral ilaç kullanımına geçmiştir veya bundan sonra analjezik tedaviye gerek duyulmamıştır.

Yan etkiler, semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak minimize edilebilir (Bakınız Bölüm 4.4).

Yetişkinler:

MADREDOL'un tavsiye edilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Gerekirse her 4-6 saatte bir 10-30 mg'lık dozlar uygulanabilir. MADREDOL, başlangıç post-operatif periyotta, gerekirse her iki saatte bir verilebilir. Etkili olan en düşük doz verilmelidir. Yetişkinler için total günlük doz 90 mg'ı, yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar ve 50 kg'dan zayıf hastalar için total günlük doz 60 mg'ı aşmamalıdır. Tedavinin maksimum süresi 2 günü aşmamalıdır. 50 kg'dan az hastalarda dozaj düşürülmelidir.

Opioid analjezikler (örn. morfin, petidin) eş zamanlı kullanılabilir ve ağrı çok ciddi olduğunda, erken post-operatif periyotta optimal analjezik etki için gerekli olabilir. Ketorolak, opioid bağlanmasına karışmaz ve opioid ile ilgili solunum depresyonunu veya sedasyonu şiddetlendirmez. MADREDOL İ.M./İ.V. olarak kullanıldığında, opioidin günlük dozu genellikle normalde gerekli olandan daha azdır. Bununla birlikte, opioidin yan etkileri, özellikle günöbirlik ameliyatlarda, göz önünde bulundurulmalıdır.

Ketorolak'ı parenteral alan hastalar ve ketorolak oral tablete dönen hastalar için total kombine günlük doz 90 mg'ı (yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar ve 50 kg'dan zayıf hastalar için 60 mg'ı) aşmamalıdır. Oral bileşenlerde günde yapılan formölasyon değişimi 40 mg'ı aşmamalıdır. Hastalar oral tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk geçmelidirler.

Yaşlılar:

Yaşlılarda ciddi yan etkilerin ortaya çıkma riski yüksektir. NSAID'ın gerekli olduğu düşünülürse, etkili en düşük doz kullanılmalıdır ve bu doz mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Hasta, NSAID tedavisi sırasında GI kanama için düzenli olarak gözlenmelidir.

Total günlük doz 60 mg'ı aşmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Çocuklar:

Çocuklarda etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, MADREDOL'un 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Uygulama şekli:

MADREDOL intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta – ciddi derecedeki böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Daha az böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj düşürölür (60mg/gün İ.V. veya İ.M.'yi aşmamalıdır) (Bakınız Bölüm 4.3).

Pediyatrik popölasyon: Ayrıntılı bilgi için "Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde çocuklar ile ilgili kısma bakınız.

Geriatrik popölasyon: Ayrıntılı bilgi için "Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde yaşlılar ile ilgili kısma bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ketorolak, daha önceden ketorolak'a ve onun yardımcı maddelerine karşı duyarlılığı olanlarda, diğer NSAID'lara duyarlılığı olanlarda, aspirin ve diğer prostaglandin sentez inhibitörlerine alerjisi olanlarda (böyle hastalarda ciddi anafilaktik benzeri reaksiyonlar gözlenmiştir) kontrendikedir. Bu reaksiyonlar astım, rinit, anjiyoödem, ve ürtikeri içermektedir.

Ketorolak ayrıca,

- Astım geçmişi olan hastalarda,
- On altı yaşından küçük çocuklarda,

kontrendikedir.

Ketorolak, aktif peptik ülser hastalarında veya GI kanama, ülserasyon, perforasyon geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

Diğer NSAID'larda olduğu gibi, ketorolak ciddi kalp yetmezliğinde, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.4).

Ketorolak, orta-ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (serum kreatinin >160 µmol/lit) veya hacim azalması veya dehidrasyon yüzünden böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda kontrendikedir.

Ketorolak, hamilelik, doğum, ve emzirmede kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.6).

Ketorolak'ın, platelet agregasyonunun inhibisyonu yüzünden ameliyattan önce profilaktik analjezi olarak kullanımı kontrendikedir. Ketorolak'ın, operasyon esnasında, kanama riskinin artması nedeniyle, kullanımı kontrendikedir.

Ketorolak platelet fonksiyonunu inhibe eder. Bu yüzden ketorolak, şüpheli veya kabul edilmiş serebrovasküler kanaması olan hastalarda, yüksek kanama riskli veya tamamlanmamış hemostasisli ameliyatlara geçirmiş hastalarda ve hemorajik diatez, koagülasyon bozuklukları gibi yüksek kanama riski olan hastalarda kontrendikedir.

Ayrıca, Ketorolak varfarin ve düşük doz heparin içeren antikoagülan kullanan hastalarda kontrendikedir (2500 - 5000 ünite 12 saatte).

Ketorolak, ASA ve NSAID'ler (siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil) alan hastalarda kontrendikedir.

Ketorolak enjeksiyonluk çözelti, nöroaksiyel uygulamada (epidural veya intratekal) alkol içeriği nedeniyle kontrendikedir.

Ketorolak'ın okspentifilin ile kombinasyonu kontrendikedir.

Ketorolak'ın probenesid veya lityum tuzları ile aynı zamanda kullanımı kontrendikedir.

Ketorolak, nazal poliplerin, anjiyoödem, ve bronkospazmın tam veya kısmi sendromlu hastalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epidemiyolojik çalışmalar, ketorolak'ın özellikle belirtilen endikasyonlar dışında ve/veya uzun periyotlar boyunca kullanıldığında, diğer NSAID'lere göre ciddi GI toksisite riskiyle bağlantılı olabileceğini göstermiştir.

Doktorlar, bazı hastalarda İ.V. veya İ.M. uygulamadan sonra, 30 dakikaya kadar ağrıda azalma olup olmadığına dikkat etmelidir.

Ketorolak'ın, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörlerinin dahil olduğu NSAID'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Yan etkiler, semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak minimize edilebilir (Bakınız Bölüm 4.2, GI ve kardiyovasküler risk).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Bu tıbbi üründe hacmin %10'u kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 100 mg'a kadar, her dozda 2 ml biraya eşdeğer, her dozda 0.8 ml şaraba eşdeğer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Gastrointestinal ülserasyon, kanama, perforasyon:

Ketorolak ile tedavinin de dahil olduğu bütün NSAID'ler ile tedavide, tedavinin herhangi bir aşamasında uyarıcı semptomlar görülsün veya görülmesin, ciddi GI geçmişi olsun ya da olmasın ölümcül olabilen GI ülserasyon, kanama, perforasyon rapor edilmiştir.

Rastgele olmayan hastane içi pazarlama sonrası gözetim çalışmasında, ortalama günlük dozu 90 mg ketorolak İ.M.'den fazla alan 65 yaşından küçük hastalar, parenteral opioid alan hastalarla karşılaştırıldığında GI kanama oranlarında klinik olarak ciddi bir artış gözlenmiştir. Yaşlılarda, NSAID'lerin yan etkileri artmıştır. Bunlar özellikle, ölümcül olabilen GI kanama ve perforasyondur (Bakınız Bölüm 4.2).

GI kanama, ülserasyon veya perforasyon riski, ülser geçmişi olan hastalarda, özellikle hemoraj veya perforasyon ile birlikte ülser geçmişi olan hastalarda ve yaşlılarda ketorolak İ.V.'nin de dahil olduğu NSAID'lerin artan dozlarında daha yüksektir (Bakınız Bölüm 4.3). Klinik olarak ciddi GI kanama riski doza bağımlıdır. Bu hastalar tedaviye, uygun olan en düşük dozda başlamalıdır. Bu hastalarda ve ayrıca aynı zamanda düşük doz aspirin alması gereken hastalarda veya GI riski arttırmaya meyilli ilaç alan hastalarda, koruyucu ajanlarla (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) kombinasyon tedavisi düşünülebilir (Bakınız Bölüm 4.5). Yaşla alakalı GI kanama ve perforasyon riski bütün NSAID'lerde yaygındır. Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlıların plazma yarı ömrü artmıştır ve ketorolak'ın plazma kleransı düşmüştür. Daha uzun doz aralığı tavsiye edilebilir (Bakınız Bölüm 4.2).

NSAID'ler, enflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) geçmişi olan hastalara dikkatli verilmelidir. Aksi takdirde hastanın durumu şiddetlenebilir (Bakınız Bölüm 4.8). GI toksisite geçmişi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, tedavinin başlangıç dönemlerinde bütün abdominal semptomlar rapor edilmelidirler. Ketorolak İ.V. alan hastalarda GI kanama veya ülserasyon meydana geliyorsa tedavi bırakılmalıdır.

Ülserasyon ve kanama riskini arttıran (örneğin, oral kortikosteroidler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi anti-platelet ajanlar) ilaçlar eş zamanlı alınıyorsa dikkat edilmelidir (Bakınız Bölüm 4.5).

Antikoagülan alan hastalarda, öneğin varfarin, kullanımı kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.3). GI komplikasyonların insidansı ve ciddiyeti, diğer NSAID'lerde olduğu gibi ketorolak İ.V.'nin doz artışıyla ve tedavinin devam etme süresi ile artabilir. Klinik olarak ciddi GI kanama riski doza bağlıdır. Bu, ortalama günlük dozu 60 mg/gün ketorolak İ.V. olan yaşlı hastalar için doğrudur. Peptik ülser geçmişi, ketorolak tedavisi sırasında ciddi gastrointestinal komplikasyonun oluşma olasılığını artırır.

Hematolojik etkiler:

Koagülasyon bozukluğu olan hastalar MADREDOL almamalıdır. Antikoagülasyon tedavisi gören hastalara eş zamanlı olarak MADREDOL verildiğinde kanama riski artabilir. Ketorolakla profilaktik düşük doz heparin (2500 - 5000 ünite 12 saatte) ve dekstranların birlikte kullanımı kapsamlı olarak çalışılmamıştır ve bu durum kanama riskinin artışı ile ilişkilendirilebilir. Antikoagülan kullanan hastalar ve düşük doz heparin alan hastalar ketorolak kullanmamalıdır. Hemostaza karışan başka bir ilaç tedavisi alan hastalara MADREDOL uygulanırsa, bu hastalar çok dikkatli gözlenmelidirler. Kontrollü klinik çalışmalarda, klinik olarak önemli post operatif kanamanın insidansı %1'den daha azdır.

Ketorolak platelet agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını uzatır. Normal kanama fonksiyonu olan hastalarda kanama zamanı yükselir. Fakat 2-11 dakikalık normal aralık dışında değildir. Aspirin'in uzayan etkisinden farklı olarak, ketorolak bırakıldıktan sonra platelet fonksiyon 24-48 saat içinde normale döner.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, post operatif yara hemorajisinin, ketorolak İ.M./İ.V.'nin peri operatif kullanımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu yüzden ketorolak, hemoraj veya tamamlanmamış hemostaz riski taşıyan ameliyatlar geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Tam bir hemostaz durumlarında dikkatli olunmalıdır (örneğin; kozmetikte, günübirlik ameliyatta, prostattan parça alınmasında ve tonsillerin çıkarılmasında). Ketorolak kullanımı ile hematomalar, yara hemorajisinin diğer belirtileri ve epistaksis rapor edilmiştir. Doktorlar, özellikle yaşlılarda sikloksijenazı inhibe eden ve kanama riski yüksek olan ketorolak ile diğer NSAID'lerin farmakolojik benzerliğine dikkat etmelidirler.

Deri reaksiyonları:

Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin dahil olduğu ölümcül olabilen bazı ciddi deri reaksiyonlarının, NSAID kullanımıyla ilgili olduğuna dair çok az veri bulunmaktadır (Bakınız Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların ortaya çıkma riski, tedavinin erken safhalarında daha yüksektir. Bu reaksiyonlar, tedavinin 1. ayında daha çok görülür. Deri döküntüsü, mukozal lezyon ve diğer hipersensitivite belirtileri ilk ortaya çıktığında MADREDOL'e devam edilmemelidir.

SLE ve karışık bağ doku hastalığı:

Sistemik lupus eritematosuslu (SLE) hastalarda ve karışık bağ doku bozukluğu olan hastalarda aseptik menenjit riskinde artış görülebilir (Bakınız Bölüm 4.8).

Kardiyovasküler şartlarda ve periferik ödemde sodyum/sıvı tutumu:

Hipertansiyon ve/veya kalp yetmezliği geçmişi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Çünkü sıvı tutumu ve ödemin NSAID tedavisi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Ketorolak'ın da dahil olduğu NSAID alan bazı hastalarda sıvı tutumu, hipertansiyon ve periferik ödem gözlenmiştir Bu nedenle kardiyak dekompanseasyon, hipertansiyon ve benzeri rahatsızlığı olan hastalarda ketorolak kullanımına dikkat edilmelidir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler:

Hipertansiyon ve/veya hafif-orta derecedeki konjestif kalp yetmezliği geçmişi olan hastalar uygun bir şekilde tedavi edilmeli ve gözlenmelidir. Çünkü sıvı tutumu ve ödemin NSAID tedavisi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler koksiblerin ve bazı NSAID'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda) arteriyel trombotik vakalardaki küçük artış ile ilişkili olabilir (örneğin miyokard enfarktüsü veya felç). Ketorolak'ın, miyokard enfarktüsü gibi trombotik vakaları arttırdığı kanıtlanmamış olmasına rağmen, ketorolak için riskin olmadığını gösteren veriler yetersizdir.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, saptanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli bir değerlendirmeden sonra sadece ketorolak ile tedavi edilmelidir. Benzer bir değerlendirme kardiyovasküler hastalık (örneğin; hipertansiyon, hiperlipidemi, şeker hastalığı, sigara) riski taşıyan hastaların tedavisine başlanmadan önce de yapılmalıdır.

Kardiyovasküler, renal ve hepatik bozukluklar:

Renal prostaglandinler, renal perfüzyonun devamlılığını sağlamada destekleyici bir role sahip olduğundan kan hacminde ve/veya renal kan akışında azalma durumlarına yol açan koşullarda hastalar dikkatlice gözlemlenmelidir. Bu hastalarda NSAID uygulanması, renal prostaglandin üretiminde doza bağlı olarak azalmaya ve renal yetmezliğe neden olabilir.

Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar, kan kaybı veya ciddi dehidrasyon yüzünden kilo kaybı yaşayan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, yaşlılar ve diüretik ilaç alan hastalardır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonu gözlemlenmelidir. NSAID tedavisinin bırakılması, genellikle tedavi öncesi duruma geri döndürür. Hipovolemiye neden olan ameliyat sırasındaki yetersiz sıvı/kan değişimi, MADREDOL uygulandığı zaman renal fonksiyon bozukluğunun şiddetlenmesine yol açabilir. Bu yüzden hastanın kilo kaybetmesi engellenmelidir ve hasta normovolemik olana kadar serum üre, kreatinin ve idrar çıkışının yakından takip edilmesi tavsiye edilir. Renal diyalizdeki hastalarda, ketorolak klerensi normal oranın yaklaşık yarısına düşmüştür ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 3 katı artmıştır (Bakınız Bölüm 4.3).

Renal etkiler:

Diğer NSAID'lerde olduğu gibi ketorolak, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve böbrek hastalığı geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü ketorolak prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörüdür. Renal prostaglandinler, renal perfüzyonun devamlılığını sağlamada destekleyici bir role sahip olduğundan ketorolak ve diğer NSAID'lerin kullanımıyla kan hacminde ve/veya renal kan akışında azalmadan dolayı renal toksisitenin görüldüğü hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Bu hastalarda ketorolak ve diğer NSAID'lerin uygulanması, renal prostaglandin üretiminde doza bağlı olarak azalmaya, böbrek yetmezliğine veya dekompansemana neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu, hipovolemi, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olan hastalar, yaşlılar ve diüretik ilaç alan hastalardır. Ketorolak veya NSAID tedavisinin bırakılması genellikle tedavi öncesi duruma geri döndürür.

Prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, ketorolak trometamol kullanımı ile serum üre, kreatinin, potasyum artışı rapor edilmiştir ve bu durum bir dozdan sonra da meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar: Ketorolak trometamol ve metabolitleri primer olarak böbrekten atıldığı için orta-şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar (serum kreatinin 160 micromol/l'ten fazla) MADREDOL almamalıdır. Daha az böbrek bozukluğu olan hastalar düşük dozda ketorolak (60mg/gün İ.M. veya İ.V.) almalıdır ve renal durumları yakından takip edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı: Sirozdan dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların, ketorolak klerensinde ve terminal yarılanma ömründe klinik olarak önemli bir değişiklik yoktur.

Bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testinin limitinde artışlar meydana gelebilir. Bu anormallikler geçici olabilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle ilerleyebilir. Kontrollü klinik deneylerde hastaların %1'inden daha azında serum glutamat piruvat transaminazın (SGPT/ALT) veya serum glutamat oksaloasetat transaminazın (SGOT/AST) oranlarında önemli artışlar (normalden 3 kat fazla) meydana gelmiştir.

Klinik belirtiler ve semptomlar karaciğer hastalığının gelişmesinde etkiliyse veya sistemik manifestasyonlar meydana gelirse, MADREDOL'e devam edilmemelidir.

Anafilaktik (Anafilaktoid) reaksiyonlar

Hipersensitivite geçmişi olan ya da olmayan hastalarda aspirin'e, diğer NSAID'lere ve ketorolak İ.V.'ye karşı anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar (anafilaksis, bronkospazm, kızarıklık, döküntü, hipotansiyon, laringeal ödem, anjiyoödem dahil fakat reaksiyonlar bunlarla sınırlı değildir) meydana gelebilir. Bunlar ayrıca anjiyoödem, bronkospastik reaktivite (örneğin, astım), nazal polip geçmişi olan hastalarda meydana gelebilir. Anafilaksis gibi anafilaktoid reaksiyonlar ölümcül bir sonuca neden olabilir. Bu yüzden ketorolak, astım, nazal poliplerin tam veya kısmi sendromu, anjiyoödem ve bronkospazm geçmişi olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.3).

Fertilite ile alakalı önlemler

MADREDOL, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden bir diğer ilaçla beraber kullanıldığında fertiliteyi bozabilir. Bu yüzden gebe kalmak isteyen bayanlarda tavsiye edilmez. Gebe kalmakta zorluk çeken bayanlarda veya fertilite araştırmasına maruz kalan bayanlarda MADREDOL'ün kullanımı bırakılmalıdır.

Sıvı tutumu ve ödem

Ketorolak kullanımı sonucunda sıvı tutumu, hipertansiyon ve ödem rapor edilmiştir ve bu yüzden kardiyak dekompanseasyonu, hipertansiyonu, ve benzer rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Metotreksat ile beraber uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Çünkü prostaglandin sentezini inhibe eden bazı ilaçların metotreksatın kleransını düşürdüğü ve bunun sonucunda metotreksatın toksisitesinin arttığı rapor edilmiştir.

Pediyatrik kullanım

Ketorolak tabletlerinin çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. Parenteral olarak verilen ketorolak 2 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmez.

İlaç istismarı ve bağımlılığı

Ketorolak bağımlılık potansiyeline sahip değildir. Ketorolak İ.V.'nin ani bırakılmasını takiben semptomlar tekrar gözlenmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketorolak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (ortalama %99.2) ve bağlanma oranı konsantrasyondan bağımsızdır.

Aşağıdaki tıbbi ürünler MADREDOL ile birlikte uygulanmamalıdır:

MADREDOL diğer ASA veya diğer siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri içeren NSAID'lerle kullanılmamalıdır. Çünkü NSAID ile ilgili yan etkilerin indüklenme riski artabilir.

Ketorolak platelet agregasyonu inhibe eder. Tromboksan konsantrasyonunu ve kanama zamanını azaltır. Aspirinin uzayan etkisinden farklı olarak, ketorolak bırakıldıktan sonra platelet fonksiyon 24–48 saat içinde normale döner.

MADREDOL'ün varfarin gibi antikoagülanlar ile kombine halde kullanılması kontrendikedir. Çünkü NSAID'lerle antikoagülanların birlikte kullanımı antikoagülan etkinin artmasına neden olabilir (Bakınız Bölüm 4.3).

Ketorolak'ın varfarin veya heparin ile eşzamanlı kullanıldığı çalışmalarda, ketorolak-varfarin veya heparin arasında önemli bir etkileşim olmamasına rağmen tedavi, antikoagülasyon tedavisinin terapötik dozlarının (varfarin), profilaktik düşük doz heparinin (2500-5000 ünite 12 saatte) dahil olduğu hemostazı etkiler. Ayrıca, kanama riskindeki artış dekstranlarla ilgili olabilir.

Bazı prostaglandin sentez inhibitör ilaçlarında plazma lityum konsantrasyon artışına neden olan renal lityum kleransının inhibisyonu rapor edilmiştir. Ketorolak tedavisi sırasında lityum plazma konsantrasyonunun arttığı vakalar rapor edilmiştir.

Ketorolak plazma konsantrasyonunun ve yarılanma ömrünün artmasından dolayı, probenesid ketorolak ile birlikte kullanılmamalıdır.

Mifepriston uygulamasından sonra, NSAID'ler 8–12 gün boyunca kullanılmamalıdır. Çünkü NSAID'ler mifepristonun etkisini azaltabilir.

Ketorolak, okspentifilin ile birlikte kullanıldığında, kanamada artış görülür.

Aşağıda MADREDOL ile kombine halde kullanılan tıbbi ürünler dikkatli kullanılmalıdır:

Bütün NSAID'lerde olduğu gibi gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskindeki artış nedeniyle, kortikosteroidlerle birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) NSAID'lerle kombine edildiğinde, gastrointestinal kanama riskinde artış olur (Bakınız Bölüm 4.4).

Bazı prostaglandin sentez inhibitör ilaçlarının metotreksatın klerensini azalttığı rapor edilmiştir ve bu yüzden metotreksatın toksisitesi artmıştır.

Ketorolak trometamin, digoksin protein bağlanmasını değiştirmez. *In vitro* çalışmalar salisilatın terapötik konsantrasyonlarında (300 µg/ml), ketorolak'ın bağlanma oranının yaklaşık olarak %99.2'den %97.5'e düştüğünü göstermiştir. Bu da bağlanmamış ketorolak plazma konsantrasyonunda 2 kat artış olduğunu gösterir. Digoksin, varfarin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, asetaminofen, fenitoin ve tolbutamidinin terapötik konsantrasyonları ketorolak protein bağlanmasını değiştirmez.

Ketorolak enjeksiyonluk çözelti, normovolemik sağlıklı hastalarda furosemide karşı diüretik cevabı yaklaşık %20 oranında azaltır, bu yüzden kardiyak dekompanseasyonu olan hastalarda özel bakım yapılmalıdır.

Diüretiklerle birlikte kullanım diüretik etkinin azalmasına ve NSAID'lerin yaptığı nefrotoksisite riskinde artışa neden olabilir.

Diğer bütün NSAID'lerde olduğu gibi ketorolak, siklosporin ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riskini arttırdığından dikkatli olunmalıdır. NSAID'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite riski bulunur.

NSAID'ler, diüretiklerin ve antihipertansif tıbbi ürünlerin etkisini azaltabilir. ACE inhibitörleri ve/veya angiotensin II reseptör antagonistleri NSAID'ler ile kombine edildiğinde, genellikle reverzible olan akut böbrek yetmezliği riski böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda (örneğin, dehidre olan hastalar veya yaşlılar) artabilir. Bu yüzden, kombinasyon özellikle yaşlılarda çok dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeteri kadar titre edilmelidir ve kombine tedaviye başlandıktan sonra böbrek fonksiyonu periyodik olarak gözlenip değerlendirilmelidir.

NSAID'lerin kardiyak glikozidleri ile birlikte kullanımı, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir GFR'i azaltabilir ve plazma kardiyak glikozid düzeylerini arttırabilir.

Ketorolak post operatif ağrının hafiflemesi için verildiğinde, opioid analjezi ile birlikte kullanım ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

Yüksek yağ içerikli yemekten sonra ketorolak tabletlerinin oral uygulanması, ketorolak pikinde düşmeye ve pik konsantrasyonuna ulaşma süresinde 1 saate kadar gecikmeye neden olmuştur. Antasitler ,absorpsiyonu etkilememiştir.

Hayvan verileri NSAID'lerin, kinolon antibiyotikler ile ilişkili olarak konvülsiyon riskini arttırdığını göstermiştir. NSAID ve kinolon alan hastalarda konvülsiyon gelişim riski artmıştır.

NSAID'lerin zidovudin ile birlikte kullanımını, hematolojik toksisite riskini arttırır. Zidovudin ve ibuprofeni aynı anda alan HIV (+) hemofiliyak hastalarda, hemartroz ve hematoma riski artmıştır.

Hayvan ve insan çalışmalarında, ketorolak trometamol'ün kendi kendini veya başka ilaçları metabolize edebilen hepatik enzimleri indüklediği veya inhibe ettiğine dair herhangi bir kanıt bulunamadı. Bu nedenle, MADREDOL'ün enzim indüksiyonu veya inhibisyon mekanizmalarına bağlı olarak diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında MADREDOL kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmamıştır. Ketorolak'ın maternal toksik dozlarında, sıçan veya tavşan çalışmalarında teratojeniteye dair bir kanıt bulunamamıştır. Sıçanlarda gebelik periyodunun uzaması ve/veya doğum gecikmesi görülmüştür. İnsanda, NSAID uygulanması ile ilişkili olarak kongenital anormallikler rapor edilmiştir. Fakat bunların görülme sıklığı az olduğundan fark edilebilir bir model izlenmemiştir. NSAID'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkilerine bakıldığında, ketorolak hamilelik ve doğum sırasında kontrendikedir.

Gebelik dönemi

Ketorolak doğum sırasında kontrendikedir. Çünkü prostaglandin sentez inhibitörü etkisiyle fetal dolaşımı olumsuz yönde etkiler ve uterus kasılmalarını inhibe eder. Bu nedenle uterus hemorajı riskini arttırır.

Hem anne hem de çocuk da kanama riskinde artış olabilir (Bakınız Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Ketorolak ve metabolitlerinin fetusa ve hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Ketorolak insan sütünde düşük konsantrasyonlarda belirlenmiştir. Bu nedenle ketorolak emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Dişi fertilitesi ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

Ketorolak plasentayı yaklaşık %10 oranında aşar.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Bazı hastalarda, MADREDOL kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, uyku sersemliği, yorgunluk, görsel bozukluklar, vertigo, uykusuzluk ve depresyon gibi yan etkiler görülebilir. Hastalarda bu ve benzeri yan etkiler görüldüyse, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası

Aşağıdaki yan etkiler ketorolak İ.V. alan hastalarda meydana gelebilir. Rapor edilen vakaların sıklığı bilinmemektedir. Çünkü bu vakalar kesin miktarı belli olmayan gönüllülerden rapor edilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar: En yaygın gözlenen yan etkiler gastrointestinal bozukluklardır. Peptik ülserler, ülserler, perforasyon veya gastrointestinal kanama gibi bazı ölümcül vakalar özellikle yaşlılarda görülebilir (Bakınız Bölüm 4.4). Ketorolak uygulanmasından sonra bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı/rahatsızlığı, melena, hematemesis, stomatit, ülseratif stomatit, geğirme, gaz, özofajit, gastrointestinal ülserasyon, rektal kanama, pankreatit, ağız kuruluğu, tokluk, kolitin ve Chron's hastalığında şiddetlenme rapor edilmiştir (Bakınız Bölüm 4.4). Daha az sıklıkta gastrit gözlenmiştir.

Enfeksiyon: Katı boyun, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya çevreyi tanımama semptomları ile gelen aseptik menenjit (özellikle otoimmün hastalarda örneğin sistemik lupus eritematosus ve karma bağ dokusu hastalığı) (Bakınız Bölüm 4.4).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: Trombositopeni

Buna ek olarak purpura, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi gözlenmiştir.

İmmün sistem bozuklukları: Anafilaksis, anafilaktoid reaksiyonlar, anafilaksis gibi anafilaktoid reaksiyonlar, ölümcül sonuçlara ve bronkospazm kızarıklığı, döküntü, hipotansiyon, laringeal ödem gibi hipersensitivite reaksiyonlara neden olabilirler.

Bunlar ayrıca, anjiyoödem ve bronkospastik reaktivite (örneğin, astım ve nazal polipler) geçmişi olan hastalarda görülebilir.

Metabolik ve beslenme bozuklukları: İştah kaybı, hiperkalemi, hiponatremi.

Psikiyatrik bozukluklar: Anormal düşünceler, depresyon, uykusuzluk, endişe, sinirlilik, psikotik reaksiyonlar, anormal rüyalar, halüsinasyonlar, öfori, konsantrasyon bozukluğu, uyku sersemliği.

Konfüzyon ve stimülasyon gözlenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları: Baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyonlar, parestezi, hiperkinezi, tat alma bozuklukları.

Göz bozuklukları: Anormal görme, görme bozuklukları, optik nörit.

Kulak bozuklukları: Kulak çınlaması, duyma kaybı, vertigo.

Renal ve üriner bozukluklar: Akut böbrek yetmezliği, üriner sıklığın artışı, hücreler arası nefrit, nefrotik sendrom, idrar tutumu, idrara daha az çıkma, hemolitik üremik sendrom, böğür ağrısı (hematüri+azotemi olduğunda veya olmadığında). Renal prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi (böbrek bozukluğu belirtileri) ketorolak İ.V.'nin bir dozundan sonra kreatinin ve potasyum yükselmesi gibi vakalar görülebilir.

Kardiyak bozukluklar: Palpitasyonlar, bradikardi, kalp yetmezliği.

Damar bozuklukları: Hipertansiyon, hipotansiyon, hematoma, kızarıklık, solgunluk, post operatif yara hemorajı.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler, koksiblerin ve bazı NSAID'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda) arteriyel trombotik vakalarda (örneğin miyokard enfarktüsü veya felç) küçük bir artışa neden olabilir. Ketorolak'ın miyokard enfarktüsü gibi trombotik vakaları arttırdığı kanıtlanmamış olsa da, ketorolak'ı böyle bir riskten hariç tutmak için yeterli veri yoktur.

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları: Kadın infertilitesi.

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar: Astım, dispne, pulmoner ödem. Ayrıca epistaksis gözlenmiştir.

Hepatobiliyer bozukluklar: Hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği.

Deri ve derialtı doku bozuklukları: Eksfoliatif dermatit, makulopapular döküntü, pruritus, ürtiker, purpura, anjioödem, terleme, büllöz reaksiyonlar (örneğin Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, çok az sıklıkta).

Ayrıca eritema multiforme ve deri fotosensitivitesi gözlenmiştir.

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları: Myalji, fonksiyonel bozukluklar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumu: Aşırı susama, asteni, ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve ağrısı, ateş, göğüs ağrısı.

Ek olarak halsizlik, yorgunluk, kilo alımı gözlenmiştir.

Araştırmalar: Kanama zamanının uzaması, serum ürenin artması, kreatinin artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri.

Laboratuvar anormallikleri: Bakınız pazarlama sonrası (Yan etkiler).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve Belirtiler

Ketorolak'ın tekli doz aşımı, dozlamanın bırakılmasından sonra görülen karın ağrısı, bulantı, kusma, hiperventilasyon, peptik ülserler ve/veya erosif gastrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. NSAID alımından sonra hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma nadiren görülebilir.

Ayrıca baş ağrısı, epigastrik ağrı, çevreyi tanımama, uyarılma, sersemlik, baş dönmesi, kulak çınlaması ve baygınlık gözlenmiştir.

Diyare ve konvülsiyonlar nadir olarak gözlenmiştir.

NSAID'in terapötik alımı ile anafilaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir ve doz aşımından sonrada meydana gelebilir.

Tedavi

NSAID doz aşımından sonra hastalar semptomatik tedavi ve destekleyici bakım görmelidir. Spesifik antidot yoktur. Diyaliz, ketorolak'ı kan dolaşımından önemli derecede temizlemez.

Potansiyel toksik miktarın alınından sonra 1 saat içinde aktif kömür uygulanması düşünülmelidir. Alternatif olarak, yetişkinlerde yaşamı tehdit edici potansiyel toksik miktarın alınından sonra 1 saat içinde gastrik lavaj düşünülmelidir.

İdrar çıkışının iyi olduğundan emin olunmalıdır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatli izlenmelidir. Potansiyel toksik miktarın alınından sonra, hastalar en az 4 saat gözlenmelidir. Sık ve uzun konvülsiyonlar, intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumu göz önüne alınarak değerlendirilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler (Non-Steroid Yapılılar)
ATC Kodu: M01AB15

MADREDOL, NSAID'lerin güçlü bir analjezik ajanıdır. Opioid değildir ve opioid reseptörlerin bilinen etkilerine sahip değildir. Etki mekanizması siklooksijenaz enzim sistemini inhibe etmesidir. Bu yüzden prostaglandin sentezini inhibe eder. Analjezik dozunda minimal anti-enflamatuvar etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İ.M.: Ketorolak trometamol intramüsküler uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir. 30 mg'lık tek dozdan sonra ortalama 50 dakikada 2.2 mcg/ml'lik ortalama pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Terminal plazma yarı ömrü ve ortalama total klerens üzerinde yaş, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (30 mg ketorolak İ.M.'nin tek dozundan elde edilen veriler).

Denekler	Ortalama total klerens (lt/s/kg) (aralık)	Ortalama terminal yarı ömrü (s) (aralık)
Normal denekler (n=54)	0.023 (0.010 - 0.046)	5.3 (3.5 - 9.2)
Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar (n = 7)	0.029 (0.013 - 0.066)	5.4 (2.2 - 6.9)
Renal bozukluğu olan hastalar (n = 25) (serum kreatinin 160 - 430 mikromol/lt)	0.016 (0.005 - 0.043)	10.3 (5.9 - 19.2)
Renal diyaliz hastaları (n = 9)	0.016 (0.003 - 0.036)	13.6 (8.0 - 39.1)
Sağlıklı yaşlı denekler (n = 13) (ortalama yaş 72)	0.019 (0.013 - 0.034)	7.0 (4.7 - 8.6)

İ.V.: Tek doz 10 mg ketorolak trometamol'ün intravenöz uygulanmasından sonra ortalama 5.4 dakikada 2.4 mcg/ml'lik ortalama pik plazma konsantrasyonu, 5.1 saat terminal plazma eliminasyon yarı ömrü, 0.15 lt/kg ortalama dağılım hacmi ve 0.35ml/dk /kg total plazma klerensi rapor edilmiştir.

İnsanda, tekli ve çoklu ketorolak dozlarının farmakokinetiği doğrusaldır. Kararlı hal plazma düzeylerine dozlamadan sonra 1 gün içinde her 6 saatte bir ulaşılır. Kronik dozlamayla kleransta bir değişiklik olmamıştır. Ketorolak ve metabolitlerinin primer atılım yolu renaldir: Verilen dozun ortalama % 91.4 idrarda ve %6.1 dışkıda bulunur.

Plazmadaki ketorolak'ın %99'undan daha fazlası, geniş bir konsantrasyon aralığında proteine bağlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

2 mg/kg/gün oral doz ketorolak trometamol'ün farelerle yapılan 18 aylık bir çalışmada, (plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alana (AUC) bağlı olarak tavsiye edilen 30 mg İ.M. ve İ.V. günde 4 doz, insan sistemik maruziyetinin 0.9 katı) ve 5mg/kg/gün dozlarında sıçanlarla yapılan 24 aylık bir çalışmada (insan AUC'sinin 0.5 katı) tümör oluşumuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

Ketorolak trometamol, Ames testinde, programlanmamış DNA sentezi ve onarımında ve ileri mutasyon deneylerinde mutajenik değildir. Ketorolak trometamol, *in vivo* fare mikronükleus deneyinde kromozom kopmasına neden olmamıştır. 1590 mcg/ml ve daha yüksek dozlarda ketorolak trometamol, Çin hamsterinin yumurtalık hücrelerinde kromozom aberasyon insidansını arttırmıştır.

Erkek ve dişi sıçanlarda, sırasıyla 9 mg/kg (insan AUC'sinin 0.9 katı) ve 16 mg/kg (insan AUC'sinin 1.6 katı) ketorolak trometamol oral dozlarında, fertilitte bozukluğu görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat
Etanol (%96)
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
Sodyum hidroksit veya Hidroklorik asit %37
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

MADREDOL, morfin sülfat, petidin hidroklorür, prometazin hidroklorür veya hidroksizin hidroklorür ile küçük hacimde (örneğin, şırıngada) karıştırılmamalıdır. Çünkü ketorolak çökebilir.

Serum fizyolojik, %5 dekstroz, ringer, laktatlı ringer veya plasmalit çözeltiler ile geçimlidir. MADREDOL'ün diğer ilaçlar ile geçimliliği bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 1 adet şerit içerisinde 5 adet 2 ml'lik amber Tip I cam ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GMG Grand Medical İlaçları Ltd. Şti.

Oruç Reis Mah. Tekstilkent Cad.

Koza Plaza. B Blok. K:17 D:60 Esenler / İstanbul

Tel: 0212 438 50 20

Faks: 0212 438 55 54

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ