

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Caloket 30 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg ketorolaktrometamol.

1 ampull innehåller 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium (1,9 mg/ml), etanol (96 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

Lösningens pH: 6,9 - 7,9.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av måttlig till svår, akut postoperativ smärta.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras på sjukhus. Maximal behandlingstid är två dagar.

Vuxna

Initial dosering: 10 mg intramuskulärt eller intravenöst följt av 10 - 30 mg var 4 - 6 timme vid behov.

Lägsta effektiva dos bör användas. Maximal dygnsdos är 90 mg och för äldre är maximal dygnsdos 60 mg.

Den totala maximala behandlingstiden med multipla intramuskulära eller intravenösa bolusdoser av Caloket bör ej överskrida 2 dagar. Behandling med intravenösa infusioner av Caloket bör ges maximalt 24 timmar.

Intravenösa bolusdoser av Caloket ska ges under minst 15 sekunder.

Intramuskulär administrering ska ges långsamt och djupt i muskeln.

Symtom bör behandlas under kortast möjliga behandlingstid med lägsta effektiva dos för att minimera risken för biverkningar av Caloket (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Caloket ska inte användas av barn under 16 år på grund av otillräckliga data med avseende på säkerhet och effekt.

Äldre (≥ 65 år)

Den terminala halveringstiden i plasma för ketorolaktrometamol är förlängd hos äldre patienter och plasmaclearance kan vara nedsatt jämfört med yngre patienter. Äldre patienter är mer känsliga för NSAID-produkter och mer utsatta för biverkningar. Extra försiktighet bör iakttas och dosen reduceras vid behandling av dessa patienter. Det rekommenderas att använda lägsta möjliga dos och en daglig dos på 60 mg bör inte överskridas. Kontinuerlig intravenös infusion rekommenderas inte till äldre patienter på grund av begränsad erfarenhet.

Nedsatt njurfunktion

Caloket är kontraindicerat hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 442 µmol/l) (se avsnitt 4.3). Caloket ska användas med försiktighet hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin 170 – 442 µmol/l). Dosen ska reduceras vid behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion, och njurfunktionen bör följas noggrant. Det rekommenderas att initial dos och underhållsdos (se avsnitt 4.2) halveras, och en totaldos på 60 mg ej ska överskridas. Kontinuerlig intravenös infusion rekommenderas ej till patienter med nedsatt njurfunktion då det finns begränsad erfarenhet. Dialys avlägsnar ej ketorolaktrometamol signifikant i blodet.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Caloket är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot andra NSAID-preparat
- historik av gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling
- aktivt magsår eller tidigare gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation
- svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.4.)
- svår hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.4.)
- allvarlig trombocytopeni
- Som för andra NSAID-preparat är Caloket kontraindicerat för patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID eftersom de kan orsaka allergiska reaktioner som astma, urtikaria eller akut rinit (allvarliga anafylaxiliknande reaktioner har observerats hos dessa patienter)
- barn under 16 år
- måttlig till svår njurinsufficiens (serumkreatinin > 442 µmol eller när det är risk för njursvikt p.g.a hypovolemi eller dehydrering
- användning som profylaktisk analgesi före och under operation p.g.a. den trombocyttaggregationshämmande effekten och därmed ökad blödningsrisk
- patienter med ökad blödningsrisk och patienter som genomgått operation med stor blödningsrisk eller patienter med misstänkt eller bekräftad cerebrovaskulär blödning
- ökad blödningsbenägenhet
- patienter med omfattande antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.4)
- epidural eller intratekal administrering eftersom Caloket innehåller etanol
- bronkospasm
- full eller partiell nasal stenosis p.g.a.polyper
- samtidig behandling med litium
- samtidig behandling med acetylsalicylsyra eller annan NSAID-behandling
- samtidig behandling med pentoxifyllin
- samtidig behandling med probenecid
- under graviditetens tredje trimester, värkarbete och förlossning (se avsnitt 4.6)
- amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Epidemiologiska studier tyder på att Caloket kan vara associerat med en hög risk för allvarlig gastrointestinal toxicitet jämfört med en del andra NSAID-preparat, speciellt vid användning utanför godkända indikationer och/eller vid långvarig användning (se även avsnitt 4.1, 4.2 och 4.3).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och i avsnitt nedan för gastrointestinal och kardiovaskulär risk).

Samtidig användning av andra NSAID-preparat inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) -hämmare bör undvikas på grund av avsaknad av evidens för synergistisk nyttoeffekt och på grund av ökad risk för ytterligare biverkningar.

Som vid användning av andra NSAID-preparat kan det i sällsynta fall förekomma allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk/anafylaktoida reaktioner, utan tidigare exponering för ketorolaktrometamol.

Äldre

Äldre patienter upplever biverkningar av NSAID-preparat i högre utsträckning, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, ibland med fatal utgång (se avsnitt 4.2). Den terminala halveringstiden i plasma för ketorolaktrometamol kan vara förlängd hos äldre patienter och plasmaclearance kan vara nedsatt. Därför rekommenderas att använda lägsta effektiva dos.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, sårbildning eller perforation med fatal utgång, har rapporterats vid behandling med ketorolaktrometamol eller andra NSAID-preparat. Dessa händelser kan inträffa när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Sköra patienter verkar vara känsligare för sårbildning eller blödning i mag-tarmkanalen än andra patientgrupper. De flesta gastrointestinala händelser med dödlig utgång orsakade av NSAID-preparat inträffar hos äldre och/eller sköra patienter.

Risken för gastrointestinal blödning, sårbildning eller perforation ökar ju högre dosen av NSAID-preparaten är, inklusive Caloket, och är förhöjd hos patienter som tidigare haft sårbildning (särskilt om det åtföljts av blödning och perforation) (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. Dessa patienter bör inleda behandlingen med så låg dos som möjligt.

Som med andra NSAID-preparat ökar frekvensen och allvarlighetsgraden av gastrointestinala komplikationer med högre doser och längre behandlingstider. Risken för kliniskt allvarlig gastrointestinal blödning är på samma sätt dosberoende. Detta gäller speciellt för äldre patienter som får en genomsnittlig dygnsdos av Caloket på mer än 60 mg/dag.

Tidigare magsår ökar risken för att utveckla allvarliga gastrointestinala komplikationer under behandlingen med ketorolaktrometamol.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för ovan nämnda patienter och även för patienter som behöver samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

NSAID-preparat, inräknat ketorolak, kan vara förknippade med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av ketorolak efter gastrointestinal kirurgi.

Patienter, särskilt äldre med en sjukdomshistoria av gastrointestinal toxicitet ska uppmärksamma alla ovanliga symtom från buken (framför allt gastrointestinal blödning) speciellt i början av behandlingen.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för gastrointestinal sårbildning eller blödning, till exempel orala kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin) selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocytaggregationshämmande medel t.ex. acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av inflammatoriska tarmsjukdomar (särskilt ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

Om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller sårbildning under behandling med Caloket, ska behandlingen avbrytas.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Patienter med historik av hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt ska övervakas och ges rådgivning, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier och epidemiologiska data tyder på att användning av cox-hämmare och vissa NSAID-preparat kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Risken är högre ju högre dos och vid långtidsanvändning. Även om Caloket inte har visats öka risken för trombotiska händelser som hjärtinfarkt är tillgängliga data otillräckliga för att utesluta en sådan risk.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, diagnosticerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med Caloket efter noggrant övervägande. Liknande övervägande ska göras innan behandling initieras hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning).

Vätskeretention, hypertoni och perifer ödem har rapporterats vid behandling med Caloket och ska därför användas med försiktighet hos patienter med obehandlad hjärtsvikt, hypertoni eller liknande tillstånd.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat, t.ex. exfoliativ dermatit, Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen, de flesta hudreaktioner sker under första behandlingsmånaden.

Behandling med Caloket bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Fertilitet

Som alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes, kan Caloket minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av ketorolaktrometamol övervägas.

Leverpåverkan

Noggrann klinisk övervakning är nödvändig vid förskrivning av Caloket till patienter med nedsatt leverfunktion då sjukdomstillståndet kan förvärras.

Som med andra NSAID-preparat, kan ett eller flera leverfunktionsvärden stiga. Vid längre tids behandling med Caloket bör leverfunktionen kontrolleras regelbundet. Om avvikande levervärden kvarstår eller försämras, om kliniska symtom på att leversjukdom utvecklas eller om andra manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, och utslag) bör Caloket sättas ut.

Hepatit kan förekomma utan prodromala symtom.

Caloket bör ges med försiktighet till patienter med hepatisk porfyri eftersom det kan trigga ett anfall.

Njurpåverkan

Som med andra NSAID-preparat bör Caloket ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i anamnesen p.g.a. den prostaglandinhämmande effekten. Försiktighet bör iakttas då njurtoxicitet observerats vid användning av Caloket och andra NSAID-preparat hos patienter med tillstånd som leder till nedsatt blodvolym och/eller renalt blodflöde. Den

renala prostaglandinsyntesen stöder upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av Caloket eller andra NSAID-preparat orsaka dosberoende hämning av prostaglandinsyntesen, som kan accelerera signifikant nedsatt njurfunktion eller njursvikt som följd. Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leversjukdom, diuretikabehandling samt äldre (se avsnitt 4.3). Vid utsättande av läkemedlet så återgår njurfunktionen vanligtvis till samma nivå som innan behandlingen.

Alla NSAID-preparat kan orsaka nefropati. Hos patienter med riskfaktorer (hypovolemi eller andra ostabila hemodynamiska tillstånd), har parenteral administration av Caloket associerats med akut njursvikt, inklusive ökat serum kreatinin, kväve och kalium i urinen (med eller utan minskad urinutsöndring). Dessa förändringar är normalt reversibla och njurfunktionen återkommer vanligtvis en vecka efter utsättande av behandlingen med Caloket.

NSAID kan hämma den diuretiska effekten och potentiera den kaliumsparande effekten av diuretika vilket gör det nödvändigt att kontrollera serumnivåerna av kalium.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner (inkluderat men inte begränsat till, anafylaxi, bronkospasm, rodnad, utslag, hypotoni, laryngealt ödem och angioödem) kan inträffa hos patienter med eller utan känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat eller Caloket. Dessa reaktioner kan också inträffa hos patienter med angioödem, bronkospasm (såsom astma) och nasala polyper i anamnesen. Anafylaktoida reaktioner, såsom anafylaktisk chock kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.3).

Astma

Hos patienter med astma, säsongsbunden allergisk rinit (hösnuva), svullnad i näsans slemhinna (nasala polyper), kronisk obstruktiv lungsjukdom eller kroniska infektioner i luftvägarna (särskilt tillsammans med besvär som hösnuva), kan reaktioner på NSAID-preparat som t.ex. förvärrad astma (s.k. intolerans mot analgetika/analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria förekomma mer frekvent än hos andra patienter. Därför bör särskild försiktighet iakttas hos dessa patienter (förberedelse på akuta situationer). Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. vid hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

Hematologiska effekter

Ketorolaktrometamol hämmar trombocyttaggregation, minskar tromboxankoncentrationen och förlänger blödningstiden. I motsats till acetylsalicylsyras långtidseffekt återvänder trombocytfunktionen till det normala inom 24 - 48 timmar efter att behandling med Caloket har avslutats.

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med koagulationsstörningar och dessa patienter bör följas noggrant. Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan ketorolaktrometamol och warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med Caloket och läkemedel som påverkar hemostasen, inklusive terapeutiska doser av antikoagulantia (warfarin), profylax med lågdos heparin (2 500-5 000 enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerad med ökad risk för blödning. Administrering av Caloket till dessa patienter bör genomföras med särskild försiktighet, och patienterna ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.5).

Efter marknadsföring har det rapporterats fall av postoperativa hematom och andra tecken på sår i samband med postoperativ användning av Caloket injektions-/infusionsvätska, lösning. Läkare ska vara medvetna om den potentiella risken för blödning vid de tillfällen då hemostasen är avgörande men inte begränsat till, prostataresektion, tonsillektomi eller kosmetisk kirurgi (se avsnitt 4.3).

Metotrexat

Försiktighet bör iakttas vid behandling med Caloket samtidigt som metotrexat då vissa prostaglandinsynteshämmare har rapporterats ge minskad clearance av metotrexat med möjlig ökad toxisk effekt som följd.

Läkemedelsmissbruk och -beroende

Caloket är inte beroendeframkallande. Inga utsättningssymtom har observerats vid abrupt utsättning av Caloket.

Läkemedelsutlöst huvudvärk

Vid lång användning av någon typ av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan huvudvärken bli värre och mer frekvent (läkemedelsutlöst huvudvärk). Om detta tillstånd utvecklas eller misstänks, kontakta läkaren för att avbryta huvudvärksbehandlingen. Läkemedelsutlöst huvudvärk bör misstänkas hos patienter som har frekventa eller dagliga huvudvärksattacker trots (eller på grund av) regelbunden användning av smärtstillande läkemedel.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 96 mg alkohol (etanol) per ampull (1 ml) motsvarande 96 mg/ml. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 3 ml öl eller 1 ml vin.

Mängden alkohol i detta läkemedel påverkar sannolikt inte vuxna och ungdomar och effekten hos barn är troligen inte märkbar.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel. Informera din läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är eller har varit beroende av alkohol rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikoagulantia

NSAID-preparat kan öka effekten av antikoagulantia, t.ex warfarin (se avsnitt 4.4).

Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan Caloket och warfarin eller heparin, kan samtidig användning av Caloket och läkemedel som påverkar hemostasen, inklusive antikoagulantia (warfarin) i terapeutiska doser, profylax med lågdos heparin (2 500 – 5 000 enheter var 12:e timme) och dextraner, vara associerat med ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Trombocyttaggregationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Andra NSAID läkemedel

Patienter som får samtidig behandling med acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel ökar risken för att få allvarliga NSAID-relaterade biverkningar (se avsnitt 4.3).

Kortikosteroider

Det finns en ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4)

Diuretika

Caloket, injektions-/infusionsvätska, lösning minskar den diuretiska effekten av furosemid med ca 20 % hos friska patienter med normal blodvolym. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt.

ACE-hämmare

NSAID kan minska effekten av diuretika och blodtryckssänkande läkemedel. Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (tex dehydrerade- eller äldre patienter) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med NSAID. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, speciellt hos äldre. Patienter ska vara adekvat titrerade och kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och därefter regelbundet.

Smärtbehandling

Det är visat att Caloket minskar behovet av samtidig användning av analgetika vid postoperativ smärtbehandling.

Probenecid

Probenecid är kontraindicerat vid samtidig behandling med Caloket. Det har rapporterats förändring av farmakokinetiken i samband med denna kombination: minskat plasmaclearance och distributionsvolym av ketorolaktrometamol med ökade plasmakoncentrationer och förlängd halveringstid av Caloket (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin är kontraindicerat vid samtidig behandling med Caloket på grund av att ökad blödningsrisk har observerats (se avsnitt 4.3).

Litium

För vissa prostaglandinsynteshämmare har det rapporterats om renal clearance med ökade plasmakoncentrationer av litium som följd. Fall av ökade plasmakoncentrationer av litium har rapporterats vid behandling med Caloket.

Metotrexat

Försiktighet bör iakttas vid behandling med ketorolaktrometamol samtidigt som metotrexat då vissa prostaglandinsynteshämmare har rapporterats ge minskad clearance av metotrexat med ökad toxisk effekt av metotrexat som följd (se avsnitt 4.4).

Digoxin

Ketorolaktrometamol påverkar inte digoxins proteinbindning. *In vitro* - studier indikerar att vid terapeutiska koncentrationer av salicylat (300 µg/ml) minskade bindningen av ketorolaktrometamol från 99,2 % till 97,5 %. Detta motsvarar en potentiell fördubbling av plasmakoncentrationen av obundet ketorolaktrometamol.

Terapeutiska koncentrationer av digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin och tolbutamid påverkade inte ketorolaktrometamols proteinbindning.

Etanol

En dos av 90 mg av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 4,1 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 0,7 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Eftersom denna medicin kan ges som långsam intravenös infusion under 24 timmar, kan effekten av alkohol minska.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Caloket är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten, under värkarbete, förlossning och amning (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för missbildning på hjärtat och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fosterdöd.

Dessutom har det rapporterats om ökad förekomst av flera olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Cirka 10 % av ketorolak passerar över placentan. Ketorolak ska inte användas under första och andra trimestern om det inte är absolut nödvändigt. Om ketorolak används av kvinnor som försöker bli gravida eller under första eller andra trimestern av graviditeten, bör lägsta möjliga dos och behandlingstid eftersträvas.

Vid användning under tredje trimestern kan prostaglandinsynteshämmare ha följande effekter på fostret:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed oligohydroamnios.

och följande effekter kan uppstå hos modern och fostret vid graviditetens slut:

- ökad blödningstid, en aggregationshämmande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenat eller förlängt värkarbete.

Därför är ketorolak kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Värkarbete och förlossning

Ketorolak är kontraindicerat under värkarbete och förlossning (se avsnitt 4.3) eftersom dess prostaglandinsynteshämmande effekt kan ha negativ påverkan på fostercirkulationen och hämma uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning och således öka risken för blödningar i livmodern.

Amning

Ketorolak och dess metaboliter passerar över i modersmjölk hos djur. Ketorolak förekommer i human modersmjölk i låga koncentrationer och är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3)

Fertilitet

Som alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes kan ketorolak minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av ketorolak övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Caloket kan, p.g.a. biverkningar såsom synrubbningar, dåsighet, yrsel, trötthet eller depression ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever dessa biverkningar måste vara försiktiga vid aktiviteter som kräver full uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala sår, magsår, perforation eller gastrointestinal blödning, vissa med fatal utgång, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkning, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, magsmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning. Gastrit har observerats i sällsynta fall.

Biverkning som observerats vid behandling med Caloket är listade i tabellen nedan och indelade i olika kategorier efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Biverkning
Infektioner och infestationer Mycket sällsynta	Aseptisk meningit
Blodet och lymfsystemet Sällsynta	Trombocytopeni
Immunsystemet Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner som bronkospasm, laryngealt ödem, rodnad och hudutslag
Mycket sällsynta	Anafylaktiska, anafylaktoida reaktioner ¹
Metabolism och nutrition Mycket sällsynta	Anorexi, hyperkalcemi, hyponatremi
Psykiska störningar Vanliga	Dåsighet
Mindre vanliga	Abnorma tankar, depression, eufori, koncentrationsstörningar, sömnlöshet, nervositet
Sällsynta	Abnorma drömmar eller mardrömmar, hallucinationer
Mycket sällsynta	Ångest, psykotiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga	Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga	Parestesi, smakförändringar
Sällsynta	Kramper, hyperkinesi
Ögon Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan Sällsynta	Hörselnedsättning
Mycket sällsynta	Tinnitus, yrsel
Hjärtat Sällsynta	Hjärtinsufficiens, hjärtsvikt
Mycket sällsynta	Hjärtklappning, bradykardi

Organklass	Biverkning
Blodkärl	
Sällsynta	Hypertension, hypotension, postoperativ blödning ²
Mycket sällsynta	Hematom, arteriell trombos t.ex. hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Rodnad, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Astma, dyspne, epistaxis
Sällsynta	Lungödem
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, dyspepsi, magsmärtor, diarré
Mindre vanliga	Melena, kräkningar, stomatit, magsår, förstoppning, flatulens, rektal blödning, gastrit, ulcerativ stomatit, muntorrhet
Sällsynta	Gastrointestinal blödning eller perforation ³ , hematemes, försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Mycket sällsynta	Uppstötningar, esofagit, gastrointestinala sår, pankreatit, mättnadskänsla, peptisk ulcus
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, kolestatisk gulsot, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Svettning
Mindre vanliga	Klåda, urtikaria, rodnad, purpura
Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, makulopapulöst utslag
Mycket sällsynta	Angioödem, bullösa reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Ökad miktions frekvens, oliguri, urinretention
Sällsynta	Akut njursvikt ⁴ , interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, ryggsmärta (med eller utan hematuri och/eller azotemi)
Mycket sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion med t.ex. natrium- och kaliumstörningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Kvinnlig infertilitet

Organklass	Biverkning
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem
Mindre vanliga	Asteni, stark törst
Mycket sällsynta	Reaktion vid injektionsstället, feber, bröstsmärta
Undersökningar	
Mycket sällsynta	Förlängd blödningstid, förhöjt serum-urea och serum-kreatinin, förhöjda serumtransaminas värden som ALAT and ASAT, onormala leverfunktionstester
Ingen känd frekvens	Viktökning

¹Anafylaktoida reaktioner som t.ex. anafylaxi kan ha dödlig utgång.

² Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av cox-hämmare och vissa NSAID kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Risken är högre vid höga doser och vid långtidsanvändning. Trots att Caloket inte har visats öka risken för trombotiska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, är nuvarande data för begränsad för att utesluta sådan risk med ketorolaktrometamol (se avsnitt 4.4).

³ Gastrointestinal blödning eller perforation kan vara dödlig, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

⁴ Exempel på njursjukdomar som kan sättas i samband med användning av Caloket eller andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen är: interstitiell nefrit, glomerulär nefrit, renal papillär nekros, nefrotiskt syndrom. Andra njursjukdomar kan förekomma.

⁵ Symtom på nedsatt njurfunktion, t.ex. höjning av kreatinin och kalium kan uppkomma efter en dos av i.v. ketorolaktrometamol. Liknande som för andra prostaglandinsyntes-hämmare.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Enstaka överdoser av Caloket har associerats med buksmärta, illamående, kräkningar, hyperventilation, peptiskt ulcer och/eller erosiv gastrit och renal dysfunktion, som har normaliserats efter utsättning.

Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertoni, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan förekomma efter intag av NSAID-preparat, men är sällsynt.

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats efter terapeutisk användning av NSAID-preparat och kan förekomma efter en överdosering.

Behandling

Initiera stödjande behandling utifrån patientens kliniska tillstånd. Det finns inga specifika antidoter.

Dialys renar inte blodet från ketorolaktrometamol i någon märkbar utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, ATC-kod: M01 AB15

Caloket är ett potent analgetikum, som tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Caloket har analgetisk, antiinflammatorisk och antipyretisk effekt. Caloket hämmar cyklooxygenas enzymsystemet och därmed också prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner är involverade i ägglossning och användning av prostaglandinsynteshämmare kan därför påverka fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 4.6).

Caloket är en racemisk blandning av [-] S og [+] R enantiomerer, där S-formen har analgetisk effekt. Caloket har ingen signifikant effekt på centrala nervsystemet hos djur och har inte sedativa eller anxiolytiska egenskaper.

Caloket är inte en opioid och har ingen känd effekt på centrala opioidreceptorer. Caloket har ingen effekt på andningen och förstärker inte opioidrelaterad andningsdepression eller sedering.

Efter intramuskulär administration av en bolusdos Caloket kommer den analgetiska effekten efter ca 30 minuter, och maximal effekt uppnås 1–2 timmar efter administration. Den analgetiska effekten varar vanligtvis i 4–6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Intramuskulär administration

Ketorolaktrometamol absorberas snabbt efter intramuskulär administration hos unga, friska frivilliga, och en genomsnittlig maximal plasmakonsentration på 2,2–3,0 µg/ml uppnås ca. 50 minuter efter en enkeldos på 30 mg.

Intravenös bolusadministration

Intravenös administration av en enkeldos på 10 mg ketorolaktrometamol till unga, friska vuxna frivilliga ger en genomsnittlig maximal plasmakonsentration på 2,4 µg/ml ca. 5,4 minuter efter dosering.

Intravenös infusion

Hos unga, friska vuxna frivilliga uppnås genomsnittlig maximal plasmakonsentration ca. 5 minuter efter att en initial dos på 30 mg intravenöst getts, och med en kontinuerlig infusion på 5 mg/timme upprätthålls plasmakonsentrationen på samma nivå som vid intramuskulär administration av enkeldoser på 30 mg vid dosering var 6:e timme.

Distribution

Farmakokinetiken för ketorolaktrometamol hos unga, friska vuxna frivilliga är linjär efter enkel- eller flerdoser givet intramuskulärt eller intravenöst. Steady-state plasmakonsentration uppnås efter den 4:e dosen när Caloket ges som en intravenös bolusdos var 6:e timme till unga, friska vuxna frivilliga.

Mer än 99 % av ketorolaktrometamol i plasma är proteinbundet, med en genomsnittlig distributionsvolym på 0,15 l/kg efter intravenös eller intramuskulär administration av 10 mg givet som en enkeldos till unga, friska vuxna frivilliga. Plasmaproteinbindning är oberoende av konsentrationen. Eftersom ketorolak är ett väldigt potent läkemedel och endast återfinns i låga koncentrationer i plasma, förväntas ingen signifikant förträngning av andra proteinbundna substanser.

I stort sett alla läkemedelsrelaterade substanser som cirkulerar i plasma återfinns som ketorolaktrometamol (96 %) eller som farmakologisk inaktivt p-hydroxyketorolak.

Ca. 10 % av ketorolaktrometamol passerar placenta. Ketorolaktrometamol förekommer i human modersmjölk i låga koncentrationer (se pkt. 4.6).

Metabolism

Ketorolaktrometamol metaboliseras huvudsakligen i levern. Den viktigaste humana metaboliska vägen är konjugering med glukuronsyra. P-hydroxylering är en annan mindre metaboliseringsväg.

Elimination

Ketorolaktrometamol och dess metaboliter utsöndras primärt via njurarna. Omkring 92 % av den administrerade dosen återfinns i urinen, ca. 40 % som metaboliter och 60 % som oförändrat ketorolaktrometamol. Omkring 6 % av dosen utsöndras i feces.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma är 5,3 timmar (i området 2,4 till 9,2 timmar), och total plasmaclearance är i genomsnitt 0,023 l/timme/kg hos unga, friska frivilliga.

Äldre (≥65 år)

Hos äldre förlängs den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma jämfört hos unga, friska frivilliga, till ca. 7 timmar (i området 4,3 till 8,6 timmar). Total plasmaclearance kan vara reducerad till i genomsnitt 0,019 l/timme/kg jämfört hos unga, friska frivilliga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Elimination av ketorolaktrometamol är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion, detta visar sig som förlängd halveringstid i plasma och reducerad total plasmaclearance jämfört hos unga, friska frivilliga. Minskningen i utsöndringshastighet motsvarar graden av nedsatt njurfunktion, med undantag hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, där plasmaclearance av ketorolaktrometamol är högre än det som kan förväntas vid enbart nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion har inte visat någon klinisk signifikant skillnad i farmakokinetik för ketorolaktrometamol, trots den statistiskt signifikanta förlängningen av T_{max} och terminal halveringstid i plasma, jämfört med unga, friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier avseende toxicitet har visat att administrering av prostaglandinsynteshämmare ökade förekomsten av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har också rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under organogenes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 3 år

Efter öppning: Används omedelbart.

Stabilitet av den spädda infusionslösningen: Kemisk och fysisk stabilitet har visats i 72 timmar vid rumstemperatur (<30 °C). Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte görs är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska metoder.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad ampull: Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara, färglösa glasampuller (Typ I) i plasttråg (PVC) i ytterkartong.

Förpackningsstorlek: 6 x 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den färdiga produkten kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning, Ringer-lösning, Ringer laktatlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos i saltvattenlösning till en slutlig koncentration på 0,6 mg/ml.

Om den önskade koncentrationen är 0,6 mg/ml:

Volym av Caloket 30 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning	Volym av spädningsmedel	Totalt volym av infusion
1 ml (= 30 mg)	49 ml	50 ml
2 ml (= 60 mg)	98 ml	100 ml
3 ml (= 90 mg)	147 ml	150 ml

Lösningen ska skakas försiktigt för att blandas väl.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering när det är praktiskt möjligt. Om partiklar eller missfärgning identifieras, ska lösningen kasseras.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59533

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-03-07

Datum för förnyat godkännande: 2027-01-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12