

PRODUKTREUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketorolac S.A.L.F. 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Ketorolac S.A.L.F., injektionsvätska, lösning innehåller 30 mg ketorolaktrometamol.

Hjälpämne(n) med känd effekt: etanol, natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller svagt gul steril lösning, pH 6,9-7,9.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av måttliga till svåra postoperativa smärtor. Akut uretärsmärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Måttlig till svår postoperativ smärta:

Lägsta möjliga dos bör ges.

Dosen bör justeras efter smärtans intensitet och hur väl patienten svarar på behandlingen. Normal dos Ketorolac S.A.L.F. är 10 mg initialt intramuskulärt eller intravenöst följt av 10-30 mg var 4:e till 6:e timme vid behov.

Intravenös injektion bör ges under minst 15 sekunder. Initialt kan läkemedlet ges varannan timme vid behov. Den maximala dygnsdosen 90 mg får inte överskridas.

Patienter över 65 år och patienter med nedsatt njurfunktion: 10-15 mg var 4:e till 6:e timme.

För patienter över 65 år, patienter med kroppsvikt under 50 kg samt patienter med nedsatt njurfunktion är dygnsdosen maximalt 60 mg.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Uretärsmärta:

30 mg intramuskulärt eller intravenöst som singeldos.

Ketorolac bör inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 440 µmol/liter).

För ytterligare smärtlindring, eller om den anxiolytiska och sedativa effekten av morfinanalgetika behövs kan ketorolac kombineras med dessa. Dosen av morfinanalgetika bör då reduceras.

Nedsatt njurfunktion:

Eftersom ketorolac och dess metaboliter till största delen utsöndras via njurarna bör patienter med nedsatt

njurfunktion följas noggrant och doseringen anpassas. Se avsnitt 4.3.

4.3 Kontraindikationer

- Aktivt peptiskt ulcus eller tidigare gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation.
- Överkänslighet mot ketorolak eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med NSAID eller acetylsalicylsyra.
- Får inte administreras till patienter som tidigare fått anafylaktiska reaktioner, astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat. Allvarliga anafylaxiliknande reaktioner har observerats hos dessa patienter.
- Levercirros.
- Allvarlig hjärtsvikt.
- Måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 442 µmol/liter) samt patienter som riskerar njursvikt p.g.a. minskade vätskevolym eller dehydrering.
- Under graviditetens tredje trimester, värkarbete och förlossning (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Som operationsprofylax p.g.a. den trombocyttaggregationshämmande effekten samt under operation p.g.a. ökad blödningsrisk.
- Patienter med misstänkt eller bekräftad cerebrovaskulär blödning, patienter som genomgått operation med stor blödningsrisk eller ofullständig hemostas samt patienter med hög blödningsrisk.
- Neuraxial (epidural eller intratekal) administrering p.g.a. läkemedlets etanolinnehåll.
- Samtidig behandling med oxpentifyllin är kontraindicerat.

4.4 Varningar och försiktighet

Epidemiologiska uppgifter tyder på att ketorolak 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).

Samtidig användning av Ketorolac S.A.L.F. och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare bör undvikas.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation:

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats med alla typer av NSAID-preparat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre ju högre dosen är, och är dessutom förhöjd hos patienter som tidigare haft ulcus, 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. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa 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).

Patienter med en sjukdomshistoria av gastrointestinal toxicitet, speciellt äldre patienter, bör uppmärksammas ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinal blödning) särskilt i början av behandlingen. Om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration under behandling med Ketorolac S.A.L.F. ska behandlingen avbrytas.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, till exempel orala kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin) selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocyttaggregationshämmande medel, till exempel

acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

NSAID-preparat bör ges med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

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.

Äldre patienter

Äldre patienter har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID-preparat, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, ibland med fatal utgång.

Försvagade patienter verkar vara känsligare för ulceration eller blödning än andra personer, och de flesta gastrointestinala händelser med dödlig utgång orsakade av NSAID-preparat inträffade hos äldre och/eller försvagade patienter.

Hematologiska effekter

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med koagulationsstörningar, och dessa patienter bör övervakas noggrant. Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan ketorolak och warfarin eller heparin kan samtidig behandling med ketorolak och läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. warfarin), profylax med lågmolekylära hepariner (2500-5000 enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerade med ökad risk för blödning. Administrering av ketorolak till dessa patienter bör genomföras med särskild försiktighet, och patienterna bör övervakas noggrant.

Efter marknadsintroduktionen har postoperativa hematoma och andra tecken på blödning från operationssåret rapporterats i samband med användning av ketorolak injektionsvätska, lösning vid operation. Läkare bör vara medvetna om den potentiella risken för blödning från operationssåret vid de tillfällen då strikt hemostas är av största vikt, till exempel vid, men inte begränsat till, prostataresektion, tonsillektomi eller kosmetisk kirurgi.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen. Behandlingen med ketorolak bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAID-preparatens bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför bör behandling med ketorolak vid vattkoppor undvikas.

Natrium/vätskeretention vid kardiovaskulära tillstånd och perifert ödem

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med hypertoni och/eller hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Vätskeretention, hypertoni och perifert ödem har observerats hos vissa patienter som behandlats med NSAID-preparat, inklusive ketorolak, och ketorolak ska därför användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, hypertoni eller liknande tillstånd.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Adekvat monitorering och rådgivning krävs vid behandling av patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-preparat (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om ketorolak inte har visats öka risken för trombotiska händelser som hjärtinfarkt är tillgängliga data otillräckliga för att utesluta en sådan risk för ketorolak.

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

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (till exempel, men inte begränsat till, anafylaxi, bronkospasm, rodnad, utslag, hypotoni, laryngealt ödem och angioödem) kan inträffa hos patienter med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat eller ketorolak. De kan dock även inträffa hos patienter utan känd överkänslighet mot dessa läkemedel. Dessa reaktioner kan också inträffa hos patienter med en sjukdomshistoria av angioödem, bronkospasmiska reaktioner (t.ex. astma) och nasala polyper. Anafylaktiska reaktioner, till exempel anafylaxi, kan vara dödliga. Ketorolak bör därför användas med försiktighet hos patienter med astma i anamnesen och hos patienter med klara eller delvisa symtom på nasala polyper, angioödem och bronkospasm.

Njurpåverkan

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I likhet med andra NSAID-preparat bör ketorolak ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i anamnesen, då ketorolak är en potent prostaglandinsynteshämmare. Försiktighet bör iaktas då njurtoxicitet observerats vid användning av ketorolak och andra NSAID-preparat hos patienter med tillstånd som leder till nedsatt blodvolym och/eller renalt blodflöde, då den renala prostaglandinsyntesen stöder upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ketorolak eller andra NSAID-preparat orsaka dosberoende hämning av prostaglandinsyntesen, med nedsatt njurfunktion eller njursvikt som följd.

Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leversjukdom, diuretikabehandlade patienter samt äldre. Funktionen återkommer vanligtvis vid utsättande av läkemedlet.

Förhöjda värden av urea och kreatinin i serum har rapporterats. Clearance av ketorolak är reducerat i ungefärlig proportion till minskning av kreatininclearance. Behandling med ketorolak rekommenderas inte för patienter som genomgår dialys. Hos patienter med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade renala prostaglandinsyntesen leda till ytterligare försämring av det renala blodflödet. Ketorolak kan, liksom andra antiinflammatoriska läkemedel, öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av dessa patienter med ketorolak och kontroll av urinutsöndringen, serumurea och kreatinin rekommenderas. Samtidig användning av ketorolak och andra NSAID-preparat rekommenderas inte, då det möjligen kan ge upphov till additiva biverkningar.

Försiktighet relaterat till fertilitet

Användning av ketorolak, som alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes, kan 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.

Läkemedelsmissbruk och -beroende

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

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med probenecid då svängningar i ketorolaks farmakokinetik har rapporterats vid denna behandlingskombination.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med metotrexat då vissa prostaglandinsynteshämmande läkemedel har rapporterats orsaka en minskning av metotrexatclearance och därmed öka metotrexats toxicitet.

Övrigt

Patienter med SLE löper en större risk för aseptisk meningit (och dess neurologiska

följdsjukdomar) vid intag av NSAID-preparat.

Om kliniska symtom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, utslag) bör ketorolak utsättas. Patienter med försämrad leverfunktion har inte uppvisat några kliniskt betydelsefulla förändringar i clearance. Centralt medierade biverkningar såsom dåsighet är sannolikt betingade av det postoperativa tillståndet och har troligen inte samband med ketorolak.

Det här läkemedlet innehåller små mängder etanol (alkohol) – mindre än 100 mg per dos.

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

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt har inte fastställts hos barn. Ketorolak bör därför inte ges till barn under 16 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- *Diuretika:* NSAID-preparat kan minska effekten av diuretika. NSAID-preparat (propionsyraderivat) inklusive ketorolak har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid och bumetanid (loop-diuretika) med ca 20 %, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med hjärtsvikt. NSAID kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazidderivat.
- *Betablockerare:* Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av betablockerande läkemedel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.
- *Metotrexat:* För vissa prostaglandinsynteshämmare har minskad clearance av metotrexat rapporterats, med möjlig ökad toxisk effekt som följd. Organiska syror som NSAID (och även salicylater) hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat i humanfarmakologiska och kliniskt realistiska djurförsök. Den farmakokinetiska interaktionen har setts vid olika doseringar av metotrexat från lågdos till högdos, både hos vuxna och barn. En viss metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat som följd kan också förekomma. Det finns en tydlig risk att effekten av metotrexat, speciellt vid höga doser, förstärks om NSAID-preparat används samtidigt. Observera att de flesta NSAID-preparaten inte har undersökts, men en interaktion kan inte uteslutas. Som tumregel gäller att man vid högdosbehandling med metotrexat ska undvika samtidig behandling med NSAID-preparat. I några studier har man inte kunnat verifiera en farmakokinetisk interaktion mellan NSAID-preparat (naproxen, ibuprofen, sulindak) och lågdosmetotrexat. Däremot finns det två studier där interaktion konstaterats samt några fall som antyder potentiella effekter även av lågdosmetotrexat vid psoriasis och reumatoid artrit (se nedan). Den potentiella effekten har dels rört sig om benmärgstoxicitet, dels om hudulceration vid psoriasis, och om nefrotoxicitet, möjligen till följd av hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna. Sannolikt förklaras den något kontroversiella litteraturen av interindividuell variation i interaktionsbenägenhet. En möjlig interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste därför övervägas även vid lågdosbehandling med metotrexat. Det är möjligt att patienter med nedsatt njurfunktion utgör en riskgrupp för denna interaktion. Det finns möjligen även skillnader i interaktionspotential mellan olika NSAID-preparat, men inga jämförande studier har publicerats. Vid kombinationsbehandling bör njurfunktionen övervakas.
- *Ciklosporin:* Samtidig administrering av NSAID-preparat och ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet p.g.a. minskad syntes av prostacyklin i njurarna. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen därför övervakas noggrant.
- *Litium:* Hämning av litiums renala clearance, med ökade plasmakoncentrationer av litium som följd, har rapporterats för vissa prostaglandinsynteshämmare. Kombinationen bör undvikas om det inte är möjligt med frekventa kontroller av serumhalten av litium och justering av litiumdosen vid behov.
- *ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister:* Samtidig behandling med NSAID-preparat och ACE-hämmare och/eller angiotensin II-receptorantagonister kan öka risken för akut njursvikt. Den blodtryckssänkande effekten hos ACE-hämmare och/eller angiotensin II-receptorantagonister

kan också minska. Kombinationen måste användas med försiktighet, speciellt hos äldre patienter. Dosen måste vara adekvat titrerad och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

- *Oxpentifyllin*: Samtidig behandling med oxpentifyllin kan öka risken för blödningar.
- *Probenecid*: Probenecid minskar distributionsvolymen och clearance av ketorolak med ökade plasmakoncentrationer och förlängd halveringstid som följd vid samtidig administrering.
- *Etanol*: Samtidig behandling med etanol och NSAID-preparat kan öka risken för blödningar.
- *SSRI-preparat*: Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och NSAID-preparat (se avsnitt 4.4).
- *Andra NSAID-preparat*: Samtidig behandling med andra trombocyttaggregationshämmande medel, till exempel acetylsalicylsyra (ASA), eller andra NSAID-preparat rekommenderas inte, på grund av ökad risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).
- *Kortikosteroider*: Det finns en ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning vid samtidig behandling med kortikosteroider och NSAID-preparat (se avsnitt 4.4). Ketorolak hämmar trombocyttaggregationen, minskar tromboxankoncentrationen och förlänger blödningstiden. I motsats till acetylsalicylsyras långtidseffekt återvänder trombocytfunktionen till det normala inom 24-48 timmar efter att behandlingen med ketorolak har avbrutits.
- *Proteinbindning*: Ketorolaktrometamin påverkar inte digoxins proteinbindning. Terapeutiska koncentrationer av digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin och tolbutamid påverkade inte ketorolaks proteinbindning.
- *Warfarin*: Även om studier inte indikerar en signifikant interaktion mellan ketorolak och warfarin eller heparin kan samtidig behandling med ketorolak och läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel warfarin, profylaxbehandling med lågmolekylära hepariner (2 500-5 000 enheter per 12 timmar) och dextraner vara associerat med ökad risk för blödning.

Experimentella studier visar att ibuprofen och azapropazon förstärker warfarinets effekter på blödningstiden. Ketorolak kan öka effekten av antikoagulantia, till exempel warfarin, samt hämma trombocyttaggregationen, minska tromboxankoncentrationen, förlänga blödningstiden och skada slemhinnan i gastrointestinalkanalen vilket torde öka risken för gastrointestinala blödningar hos patienter som står på antikoagulantia. Trombocytfunktionen återgår till det normala inom 24-48 timmar efter att behandlingen med ketorolak har avbrutits. Aktuella epidemiologiska studier visar att risken för blödande magsår är speciellt stor vid samtidig användning av NSAID-preparat och warfarin. Kombinationen bör därför undvikas. Det har nyligen visats att denna interaktion även kan ha en metabolisk komponent i det att NSAID och warfarin metaboliseras av samma enzym, CYP2C9. NSAID-preparat hämmar metabolismen av dessa antikoagulantia *in vitro*. Interaktionspotentialen är störst för fenylobutazon följt av diklofenak, ibuprofen och tenoxicam. Andra NSAID-preparat har inte undersökts.

- *Opioidanalgetika*: Ketorolak administrerat vid postoperativ smärta har visats minska behovet av samtidig behandling med opioidanalgetika.
- *Takrolimus*: Administrering av NSAID-preparat samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet p.g.a. minskad syntes av prostacyclin i njurarna. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen därför övervakas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ketorolak 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 hjärtmissbildning och gastroschisis 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/fetal död.

Ökad förekomst av flera olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats 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.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ketorolak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra trimestern, som i de flesta fall försvann detta efter att behandlingen avbrutits.

Under graviditetens första och andra trimester ska ketorolak därför inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om ketorolak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för ketorolak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ketorolak ska sättas ut om oligohydramnios eller ductus-konstriktion upptäcks.

Prostaglandinsynteshämmare kan ha följande effekter på fostret under tredje trimestern:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- störd njurfunktion (se ovan)

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 samt under värkarbete och förlossning (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Värkarbete och förlossning:

Ketorolak är kontraindicerat under värkarbete och förlossning 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.

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 Körförmåga och användning av maskiner

Det här läkemedlet kan påverka förmågan att köra och använda maskiner, eftersom yrsel, dåsighet och huvudvärk kan förekomma vid användande av ketorolak.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är från centrala nervsystemet som huvudvärk, yrsel och dåsighet och från mag-tarmkanalen som dyspepsi, illamående, gastrointestinal smärta och irritation. Vid parenteral administrering har smärta vid injektionsstället rapporterats hos ca 2 % av patienterna.

Biverkningar listade nedan kan ses hos patienter behandlade med Ketorolac S.A.L.F.:

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Hjärtat			Hjärtsvikt	Hjärtklappning, bradykardi
Blodet och lymfsystemet			Trombocyto- peni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Parestesi, smakförändringar	Konvulsioner, hyperkinesi	
Ögon		Synförändringar		
Öron och balansorgan			Hörselnedsätt- ning	Tinnitus, yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Astma, dyspné, Epistaxis	Lungödem	
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsi, gastro- intestinal smärta, diarré	Melena, kräkningar, stomatit, magsår, förstoppning, flatulens, rektal blödning, gastrit, ulcerativ stomatit, muntorrhet	Gastro- intestinal blödning, gastro- intestinal perforation, hematemes, försämring av ulcerös kolit, försämring av Crohns sjukdom	Esofagit, pankreatit, peptisk ulcus, rapningar, mättnadskänsla
Njurar och urinvägar		Ökad miktionsfrekvens, oliguri, urinretention	Akut njursvikt, flanksmärta med eller utan hematuri och/eller azotemi	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, hemolytiskt uremiskt syndrom
Hud och subkutan vävnad	Svettning	Klåda, urtikaria, rodnad, purpura	Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, makulopapu- löst utslag	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Blodkärl			Hypertoni, hypotoni, postoperativ blödning	Hematom, rodnad, blekhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem	Asteni, blekhet, omåttlig törst		Reaktion vid injektionsstället, feber, bröstsmärta
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner som bronkospasm, laryngealt ödem, hypotension, rodnad och hudutslag.	
Psykiska störningar	Dåsighet	Abnorma tankar, depression, eufori, koncentrations- störningar, sömlöshet, nervositet	Abnorma drömmar, hallucinationer	Ångest, psykotiska reaktioner
Metabolism och nutrition				Anorexi, hyperkalemi, hyponatremi
Infektioner och infestationer				Aseptisk meningit
Lever och gallvägar				Hepatit, kolestatisk gulsot, leversvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Kvinnlig infertilitet
Undersökningar		Förhöjda värden av serumaspatamino- transferas (S-ASAT)		Förlängd blödningstid, Förhöjt S-urea, förhöjt kreatinin, hyperkalemi, hyponatremi, onormala leverfunktions- värden

Exempel på njursjukdomar som kan sättas i samband med användning av Ketorolac S.A.L.F. eller andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen är glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt. Andra njursjukdomar kan förekomma.

Höjning av kreatinin och kalium kan uppkomma efter en dos.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos

äldre (se avsnitt 4.4).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-preparat (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4). Trots att ketorolak inte har visats öka risken för dessa händelser är nuvarande data för begränsad för att utesluta sådan risk.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Anafylaxi samt anafylaktoida reaktioner kan ibland ha dödlig utgång.

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

Toxicitet:

Begränsad erfarenhet av överdosering. 240 mg/dag i tre dagar till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom:

Buksmärtor, illamående, kräkningar, hyperventilation, peptiskt ulcus och/eller erosiv gastrit och renal dysfunktion har observerats vid överdosering av ketorolak. 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 ketorolak i någon signifikant utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel med framför allt analgetisk effekt, men även antiinflammatorisk och antipyretisk effekt, ATC-kod: M01A B15.

Verkningsmekanism:

Verkningsmekanismen för den analgetiska, antiinflammatoriska och antipyretiska effekten är hämning av prostaglandinsyntesen via cyklooxygenashämmare. Ketorolak hämmar trombocyttaggregationen och kan förlänga blödningstiden. Ketorolak hämmar den renala prostaglandinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse.

Påverkar inte opioidreceptorer i *in vitro*-studier.

Farmakodynamisk effekt:

Även den renala prostaglandinsyntesen hämmas (i obetydlig omfattning för patienter med normal njurfunktion). Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Eftersom prostaglandiner är involverade vid ovulation kan användande av prostaglandinsynteshämmare påverka den kvinnliga fertiliteten (se avsnitt 4.6). Effekten av 30 mg ketorolak givet intramuskulärt är likvärdig med 12 mg morfin. Ketorolak har längre duration än morfin. Efter 6 timmar kvarstår 50 % av den maximala analgetiska effekten av 30 mg ketorolak. För 12 mg morfin är motsvarande tid 2-3 timmar. Ketorolak ger ingen centralt

medierad sedering eller illamående, påverkar inte tarmmotiliteten och har ingen andningsdeprimerande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ketorolac S.A.L.F. är en racemat, där både den analgetiska och den antiinflammatoriska effekten är kopplade till S(-)enantiomeren. R(+)enantiomeren är farmakologiskt inaktiv.

Absorption:

Biotillgängligheten är 100 % efter intramuskulär administrering.

Distribution:

Efter en intramuskulär dos på 30 mg uppnås en maximal plasmakoncentration om 5,8 mikromol/l efter cirka 50 minuter.

Effekten uppstår inom ½ timme och maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar. På grund av skillnad i verkningsmekanismen kan effekten av intravenöst administrerat ketorolac sätta in långsammare än för morfinanalgetika som administreras intravenöst. Effektdurationen är i genomsnitt 4-6 timmar. En dos på 30 mg administrerad intravenöst ger en maximal plasmakoncentration om cirka 13 µmol/liter efter 3-4 minuter. Vid dosering var 6:e timme uppnås steady state efter ett dygn. På grund av skillnad i verkningsmekanismen kan effekten av intravenöst administrerat ketorolac sätta in långsammare än för opioidanalgetika som administreras intravenöst. Proteinbindningsnivån är >99 %. Efter en intravenös dos var distributionsvolymen 0,25 l/kg och total plasmaclearance 0,55 ml/min/kg. Farmakokinetiken för ketorolac är linjär. Efter dosering var 6:e timme under ett dygn uppnås steady state-plasmanivåer. Inga förändringar i clearance sker efter upprepad dosering. Halveringstiden i plasma för ketorolac är i genomsnitt 5,3 timmar.

Biotransformering:

Metaboliseras till en p-hydroximetabolit som till största delen är inaktiv.

Eliminering:

Linjär farmakokinetik. Halveringstid i plasma cirka 5,3 timmar. Total plasmaclearance 0,55 ml/min/kg. Inga förändringar i clearance efter upprepad dosering. Ketorolac och dess metaboliter (glukuronidkonjugat och p-hydroximetabolit) utsöndras till största delen i urin (91 %) och återstoden i feces (varav 58 % oförändrat, 11 % som p-hydroximetabolit och resten (31 %) troligen som konjugat).

Begränsad farmakokinetisk dokumentation för de enskilda enantiomererna visar att R(+)enantiomeren har lägre clearance än S(-)enantiomeren.

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, 96 %

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 glasampuller (typ I, Ph.Eur.) om 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico – Via Marconi, 2 - Cenate Sotto (BG) – Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 57843

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-04-25 / 2024-04-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-21