

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketorolac S.A.L.F. 30 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Ketorolac S.A.L.F. -injektionestettä, liuos, sisältää 30 mg ketorolaakkitrometamoliamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli, natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai kellertävä steriili liuos, pH 6,9–7,9.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeiden ja vaikeiden postoperatiivisten kiputilojen lyhytaikainen hoito. Akuutti virtsaputkikipu.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain sairaalassa. Hoidon enimmäisipituus on kaksi vuorokautta.

Keskivaikeat ja vaikeat postoperatiiviset kiputilat:

Käytettävä pienintä mahdollista annosta.

Annos on säädettävä kivun voimakkuuden ja potilaan hoitovasteen mukaan. Ketorolac S.A.L.F. -valmisteen normaali aloitusannos on 10 mg lihakseen tai laskimoon ja sen jälkeen 10–30 mg 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan. Laskimonsisäisen injektion keston on oltava vähintään 15 sekuntia. Tarvittaessa lääkettä voidaan alussa antaa 2 tunnin välein. Päiväannos ei saa ylittää 90 milligrammaa.

Yli 65-vuotiaat potilaat ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: 10–15 mg 4–6 tunnin välein.

Yli 65-vuotiaille potilaille, alle 50 kg painaville potilaille ja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille enimmäisvuorokausiannos on 60 mg.

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyin mahdollinen aika, jolla oireet helpottuvat (ks. kohta 4.4).

Virtsaputkikipu:

30 mg lihakseen tai laskimoon yhtenä annoksena.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini yli 440 mikromol/l) sairastaville potilaille ei pidä antaa ketorolaakkia.

Voimakkaampaa kivunlievitystä tai morfiinikipulääkkeiden anksiolyyttistä ja sedatoivaa vaikutusta tarvittaessa ketorolaakkia voidaan antaa yhdessä niiden kanssa. Tällöin morfiinikipulääkkeen annosta on pienennettävä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Koska ketorolaakki ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava erityisen huolellisesti ja annosta säädettävä tarvittaessa. Ks. kohta 4.3.

4.3 Vasta-aiheet

- Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aikaisemmin todettu gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama.
- Yliherkkyyys ketorolaakille tai muille kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeille).
- Yhdistettynä muihin ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin (NSAID-lääkkeiden) tai asetyylisalisylihappoon.
- Valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on ollut anafylaktinen reaktio, astmaa, nuhaa tai urtikariaa asetyylisalisylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Näillä potilailla on todettu vakavia anafylaktisen reaktion kaltaisia reaktioita.
- Maksakirroosi.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniinitaso yli 442 $\mu\text{mol/l}$) tai riski munuaistoiminnan heikkenemiseen neste-poiston tai kuivumisen vuoksi.
- Viimeinen raskauskolmannes ja synnytys (ks. kohta 4.6).
- Imettäminen (ks. kohta 4.6).
- Profylaktisena kipulääkkeenä ennen leikkausta, koska se estää verihiutaleiden aggregaatiota, ja leikkauksen aikana lisääntyneen verenvuotoriskin takia.
- Potilaat, joilla on epäilty tai todettu aivoverenvuoto. Potilaat, joiden leikkaukseen on liittynyt suuri verenvuotoriski tai epätäydellinen hemostaasi. Potilaat, joilla on suuri verenvuodon riski.
- Neuraksiaalinen (epiduraalinen tai intratekaalinen) anto, koska valmiste sisältää alkoholia.
- Ketorolaakin samanaikainen käyttö pentoksifylliinin kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketorolaakkiin voi liittyä huomattava vakavan gastrointestinaalisen toksisuuden riski, vastaavasti kuin eräillä muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID-lääkkeillä), erityisesti kun niitä käytetään muuhun kuin hyväksytyyn indikaatioon ja/tai pitkän aikaa yhtäjaksoisesti (ks. myös kohdat 4.1, 4.2 ja 4.3).

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyin mahdollinen aika, jolla oireet helpottuvat (ks. kohta 4.2).

Ketorolac S.A.L.F. -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa tulee välttää, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) selektiiviset salpaajat.

Gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama

Gastrointestinaalista verenvuotoa, haavaumia tai puhkeamia, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu kaikilla NSAID-lääkkeillä, hoidon kaikissa vaiheissa, myös ilman ennalta varoittavia oireita tai aikaisemmin todettua vakavaa gastrointestinaalitaipautumaa.

Gastrointestinaalisten verenvuotojen, haavaumien ja puhkeamien riski on suurempi suurilla NSAID-lääkeannoksilla, potilailla, joilla on aikaisemmin todettu haavauma, erityisesti silloin, kun haavauma on komplisoitunut ja siihen liittyy verenvuotoa tai puhkeama (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Yhdistelmähoitoa yhdessä suojaavien lääkeaineiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) kanssa tulee harkita näille potilaille ja myös potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista matalaa asetosalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkettä, joka todennäköisesti lisää gastrointestinaalista riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Potilailla, joilla on aikaisemmin todettu gastrointestinaalista toksisuutta, varsinkin iäkkäämmillä potilailla, tulee raportoida kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti gastrointestinaalisesta verenvuodosta), etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Kun gastrointestinaalista verenvuotoa tai haavaumia ilmenee Ketorolac S.A.L.F. -valmistetta, saavilla potilailla, hoito on keskeytettävä.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti haavauma- ja verenvuotoriskiä mahdollisesti lisäävää lääkitystä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, veren hyytymistä ehkäisevää lääkitystä, kuten varfariini, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) tai verihituleiden aggregaatiota estäviä aineita, kuten asetyyლისalisyylihappoa (aspiriini) (ks. kohta 4.5).

NSAID-lääkkeitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu jokin gastrointestinaalinen sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska potilaan tila voi pahentua (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät

NSAID-lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla, erityisesti mahdollisesti kuolemaan johtavat gastrointestinaalinen verenvuoto ja puhkeama.

Heikkokuntoiset potilaat kestävät haavaumia ja verenvuotoa muita huonommin. Suurin osa NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneistä kuolemaan johtaneista gastrointestinaalisista tapahtumista on raportoitu iäkkäillä ja/tai huonokuntoisilla potilailla.

Vereen kohdistuvat vaikutukset

Veren hyytymishäiriöistä kärsiviä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja heitä on seurattava huolellisesti. Vaikka tutkimukset eivät osoita merkittävää vuorovaikutusta ketorolaakin ja varfariinin tai hepariinin välillä, ketorolaakin samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkityksen kanssa, kuten varfariinilääkitys, profylaktinen lääkitys pienimolekyylisellä hepariinilla (2500–5000 yksikköä 12 tuntia kohti) tai dekstraanilääkitys, voi aiheuttaa lisääntynyttä vuotoriskiä. Ketorolaakin antamisessa tällaisille potilaille on noudatettava erityistä varovaisuutta ja heitä on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu ketorolaakki-injektionesteeseen, liuos, käyttöön leikkauksen aikana liittyen leikkauksen jälkeisiä verenpurkauksia ja muita haavan vuoto-oireita.

Lääkärien on otettava huomioon mahdollinen vuotoriski tilanteissa, joissa hemostaasi on kriittinen, esimerkiksi eturauhasen poistoleikkauksessa, nielurisojen poistoleikkauksessa tai kosmeettisessa kirurgiassa.

Ihoreaktiot

Vaikeita, mahdollisesti jopa kuolemaan johtavia ihoreaktioita, kuten kesivä ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu hyvin harvinaisina NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alussa. Ketorolaakin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Harvinaisissa tapauksissa vesirokko voi aiheuttaa vaikeita iho- ja pehmytkudosinfektioita. Toistaiseksi ei ole voitu sulkea pois ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) mahdollista vaikutusta tällaisten infektioiden pahenemiseen. Ketorolaakin käyttöä on siksi vältettävä vesirokkoa sairastavilla potilailla.

Natriumin/nesteen kertyminen elimistöön sydän- ja verisuonisairauksissa ja perifeerinen turvotus

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on todettu kohonnut verenpaine ja/tai sydämen vajaatoiminta, sillä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu nesteen kertymisestä elimistöön ja turvotuksesta.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, myös ketorolaakin, käytön yhteydessä on havaittu nesteen kertymistä elimistöön, korkeaa verenpainetta ja perifeeristä turvotusta. Ketorolaakkia tulee siksi käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa, korkeaa verenpainetta ja muita vastaavia tauteja sairastavilla potilailla.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tulosten perusteella eräiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut tromboositapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikka ketorolaakin ei ole osoitettu lisäävän tromboositapahtumia, kuten sydäninfarkteja, käytettävissä ei ole riittävästi tietoja tämän riskin poissulkemiseksi ketorolaakin kohdalla.

Ketorolaakkia tulee käyttää vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat huonossa hoitotasapainossa olevaa verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. Pitkäkestoisen hoidon aloittaminen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes tai tupakointi), edellyttää myös huolellista harkintaa.

Anafylaktiset (anafylaktoidit) reaktiot

Anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita (mm. anafylaksia, bronkospasmi, punehtuminen, ihottuma, hypotensio, kurkunpään turvotus ja angioedeema) saattaa esiintyä potilailla, joilla on todettu yliherkkyys asetosalisyylilihapolle, muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeet) tai ketorolaakille. Tällaisia reaktioita saattaa kuitenkin esiintyä myös potilailla, joilla ei ole todettu yliherkkyyttä näille lääkeaineille. Niitä voi ilmetä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastista

reaktioherkkyyttä (esim. astma) ja nenäpolyppeja. Anafylaktoidit reaktiot, kuten anafylaksia, voivat johtaa kuolemaan. Siksi ketorolaakkia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu astma tai joilla on nenäpolyppeja, angioedeemaa tai bronkospasmeja.

Vaikutukset munuaisiin

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Kuten muidenkin ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kohdalla, on noudatettava varovaisuutta annettaessa ketorolaakkia potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on joskus todettu munuaissairaus, sillä ketorolaakki on tehokas prostaglandiinisynteesin estäjä.

Varovaisuutta tulee noudattaa, koska ketorolaakin ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaa munuaistoksisuutta on havaittu potilailla, joiden sairaus aiheuttaa verivolyymien vähenemistä ja/tai munuaisperfuusion heikkenemistä. Munuaisten prostaglandiinisynteesi auttaa ylläpitämään munuaisperfuusiota. Ketorolaakin tai muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) antaminen näille potilaille saattaa aiheuttaa annosriippuvaisen munuaisten prostaglandiinisynteesin estymisen ja sen seurauksena munuaistoiminnan heikkenemisen tai munuaisten vajaatoiminnan.

Suurin riski tähän reaktioon on potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta tai maksasairaus, nesteenpoistolääkitystä käyttävillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen munuaisten toiminta yleensä palautuu lääkitystä edeltävälle tasolle.

Seerumin ureapitoisuuden ja kreatiniinipitoisuuden nousua on raportoitu. Ketorolaakin puhdistuma vähenee suunnilleen samassa suhteessa kuin kreatiniinipuhdistuma. Ketorolaakkia ei suositella käytettäväksi dialyysipotilaille. Potilailla, joilla on plasman tilavuuden muutoksia, munuaisten prostaglandiinisynteesin estyminen voi edelleen heikentää munuaisten verenkiertoa. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin ketorolaakki voi lisätä munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos sitä käytetään yhdessä ACE-estäjien kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita ketorolaakilla. Potilaiden virtsaneritystä sekä seerumin ureapitoisuutta ja kreatiniinipitoisuutta tulisi seurata. Ketorolaakin ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se saattaa voimistaa haittavaikutuksia.

Hedelmällisyyteen liittyvä varovaisuus

Kuten kaikki lääkevalmisteet, jotka estävät syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesiä, myös ketorolaakki voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä sen vuoksi suositella raskautta yrittäville naisille. Ketorolaakin käytön lopettamista tulee harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Ketorolaakki ei aiheuta riippuvuutta. Ketorolaakin äkillisen lopettamisen yhteydessä ei ole havaittu vieroitusoireita.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen probenidihoidon yhteydessä, sillä ketorolaakin farmakokinetiikassa on raportoitu muutoksia tätä yhdistelmää käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen metotreksaattihoidon yhteydessä, sillä joidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Muuta huomioon otettavaa

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) käyttö lisää SLE-tautia sairastavien potilaiden riskiä saada aseptinen meningiitti (ja sen neurologisia jälkiseurauksia).

Jos ilmaantuu maksasairauden kliinisiä oireita tai jos ilmenee systeemisiä manifestaatioita (esim. eosinofilia, ihottuma), ketorolaakin käyttö on lopetettava. Potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, ei ole todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia puhdistumassa. Keskushermostoperäiset haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, johtuvat todennäköisesti leikkauksenjälkeisestä tilasta eivätkä luultavasti liity ketorolaakin käyttöön.

Tämä lääkevalmiste sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia), alle 100 mg annoksessa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohti, joten se on käytännössä ”natriumvapaa”.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, eikä ketorolaakkia suositella alle 16-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nesteenpoistolääkkeet Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) voivat heikentää nesteenpoistolääkkeiden vaikutusta. Terveillä normovoleemisilla henkilöillä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (propionihappojohdannaisten), kuten ketorolaakki, on osoitettu vähentävän sekä furosemidin että bumetanidin (loop-diureetteja) diureettista vaikutusta noin 20 prosenttia, mahdollisesti prostaglandiinisynteesin estämisen kautta. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet saattavat myös vähentää tiatsidijohdannaisten verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Beetasalpaajat: NSAID-tyyppiset tulehduskipulääkkeet vähentävät beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tutkimuksia on tehty lähinnä indometasiinilla. Samaa yhteisvaikutusta ei näytä esiintyvän sulindaakilla. Eräissä diklofenaakkia koskevassa tutkimuksessa tällaista yhteisvaikutusta ei havaittu.

Metotreksaatti Joidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta. Orgaaniset hapot, kuten ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (myös salisylaatit) estivät metotreksaatin tubulaarista sekreetiota ihmisillä tehdyissä farmakologisissa sekä kliinisesti todenmukaisissa eläinkokeissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus on havaittu sekä pienillä että suurilla metotreksaattiannoksilla sekä aikuisilla että lapsilla. Metotreksaatin vähentyneeseen puhdistumaan johtava erityinen metabolinen yhteisvaikutus on myös mahdollinen. On olemassa selvä riski, että metotreksaatin vaikutus etenkin suurilla annoksilla voimistuu, jos samanaikaisesti käytetään jotakin ei-steroidista tulehduskipulääkettä. On huomattava, että useimpien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden osalta tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Nyrkkisääntönä on aina vältettävä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä potilaille, jotka saavat suuriannoksista metotreksaattihoitoa. Joissakin tutkimuksissa ei ole pystytty todentamaan ei-

steroidisten tulehduskipulääkkeiden (naprokseeni, ibuprofeeni, sulindaakki) ja matala-annoksen metotreksaatin välistä farmakokineettistä yhteisvaikutusta. On kuitenkin kaksi tutkimusta, joissa yhteisvaikutus on vahvistettu, ja muutamissa tapauksissa viitataan voimistuneisiin vaikutuksiin myös psoriaasin ja nivelreuman hoitoon käytetyn matala-annoksen metotreksaatin osalta (katso jäljempänä). Voimistunut vaikutus ilmeni osittain selkeästi luuydintoksisuutena, osittain ihoaavaumina psoriaasissa ja osittain munuaistoksisuutena, mahdollisesti seurauksena prostaglandiinisynteesin estymisestä munuaisissa. Kirjallisuudessa esitettyjen tietojen osittainen ristiriitaisuus selittyy henkilöiden välisillä eroilla herkkydessä yhteisvaikutuksille. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin yhteisvaikutuksen mahdollisuus on siten otettava huomioon myös matala-annoksen metotreksaattihoitoon yhteydessä. On mahdollista, että potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat tämän yhteisvaikutuksen osalta riskiryhmässä. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden välillä saattaa olla myös eroja yhteisvaikutusten mahdollisuudessa, mutta vertailevia tutkimuksia ei ole julkaistu. Yhdistelmähoitoa annettaessa munuaisten toimintaa on seurattava.

Siklosporiini: Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) ja siklosporiinin samanaikaisen käytön ajatellaan lisäävän munuaistoksisuuden riskiä munuaisten prostasykliinisynteesin heikentymisen takia. Yhdistelmähoitoa annettaessa munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti.

Litium: Ketorolaakki vähensi litiumin puhdistumaa munuaisissa. Litiumin plasmakonsentraation nousua on raportoitu samanaikaisen ketorolaakkilääkityksen yhteydessä. Tätä yhdistelmää on vältettävä, jos seerumin litiumpitoisuuden jatkuva seuranta annoksen kontrolloimiseksi ei ole mahdollista.

ACE-estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö ACE-estäjien ja/tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa voi lisätä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä. ACE-estäjien ja/tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentava vaikutus voi myös heikentyä. Tällaista yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Annos on titrattava huolellisesti, ja yhdistelmähoitoon yhteydessä on huolehdittava munuaisten toiminnan seurannasta myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Pentoksifylliini: Ketorolaakin käyttö samanaikaisesti pentoksifylliinin kanssa voi lisätä verenvuotoriskiä.

Probenisidi: Probenisidi pienentää ketorolaakin jakautumistilavuutta ja plasmapuhdistumaa, jolloin ketorolaakin plasmapitoisuudet nousevat ja puoliintumisaika pitenee.

Etanoli: Etanolin käyttö samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä verenvuotoriskiä.

Serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Gastrointestinaalisen verenvuodon riski lisääntyy, jos selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet: Ketorolaakin ja muiden verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkeaineiden, kuten asetosalisyylihapon ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, käyttöä ei suositella gastrointestinaalisen haittatapahtuman riskin lisääntymisen takia (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit: Kortikosteroidien ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö lisää gastrointestinaalisen haavauman tai verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4). Ketorolaakki estää verihiutaleiden

aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaikaa. Verihiutaleiden toiminta palautuu normaaliksi 24–48 tunnin kuluessa ketorolaakkihoidon lopettamisesta, kun taas asetyylisalisyylihapon vaikutus kestää pitempään.

Proteiiniin sitoutuminen: Ketorolaakkitrometamiini ei vaikuta digoksiinin sitoutumiseen proteiineihin. Digoksiini, varfariini, ibuprofeeni, naprokseeni, piroksikaami, parasetamoli, fenytoiini ja tolbutamidi eivät terapeuttisina pitoisuuksina muuttaneet ketorolaakin sitoutumista proteiineihin.

Varfariini: Vaikka tutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää yhteisvaikutusta ketorolaakin ja varfariinin tai hepariinin kesken, ketorolaakin samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavan lääkityksen kanssa, kuten varfariinilääkitys, profylaktinen lääkitys pienimolekyylisellä hepariinilla (2500–5000 yksikköä 12 tuntia kohti) tai dekstraanilääkitys, voi aiheuttaa lisääntyntä vuotoriskiä.

Kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu, että ibuprofeeni ja atsapropatsoni voimistavat varfariinin vaikutusta verenvuodon kestoon. Ketorolaakki voi voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutuksia, estää verihiutaleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanipitoisuutta, pidentää verenvuodon kestoja sekä vahingoittaa gastrointestinaalikanavan limakalvoa, mikä todennäköisesti lisää antikoagulantteja käyttävien potilaiden gastrointestinaalisen verenvuodon riskiä.

Verihiutaleiden toiminta palautuu normaaliksi 24–48 tunnin kuluessa ketorolaakkihoidon lopettamisesta. Viimeaikaisissa epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu, että vuotavan mahahaavan riski on erityisen suuri ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja varfariinin yhteiskäytön yhteydessä. Tätä yhdistelmää on siksi vältettävä. Hiljattain on osoitettu, että tähän yhteisvaikutukseen saattaa liittyä myös metaboliininen komponentti, sillä sama CYP2C-entsyymi metaboloii sekä ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä että varfariinia. Ei-steroidiset kipulääkkeet estivät näiden antikoagulanttien metaboliaa *in vitro*. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus on suurin fenylibutatsonilla ja seuraavaksi suurin diklofenaakilla, ibuprofeenilla ja tenoksikaamilla. Muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ei ole tutkittu.

Huumaavat kipulääkkeet: Postoperatiiviseen kipuun annetun ketorolaakin on osoitettu vähentävän tarvetta samanaikaiseen huumaavien kipulääkkeiden käyttöön.

Takrolimuusi: Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden antamisen yhdessä takrolimuusin kanssa uskotaan lisäävän munuaistoksisuuden riskiä prostasykliinin vähentyneen munuaissynteesin takia. Yhdistelmähoitoa annettaessa munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ketorolaakia ei saa käyttää viimeisen raskauskolmanneksen, synnytyksen eikä imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5%:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio/sikiökuolleisuuden kasvuun.

Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Ketorolaakki läpäisee istukan noin 10-prosenttisesti. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ketorolaakkia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävälle tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella olevalle naiselle annetaan ketorolaakkia, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Raskauden aikana 20. raskausviikosta lähtien ketorolaakin käyttö voi aiheuttaa lapsiveden määrän vähenemistä, mikä johtuu sikiön munuaisten toimintahäiriöstä. Tämä vaikutus voi syntyä pian hoidon aloittamisen jälkeen. Tilanne korjautuu yleensä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu esiintyneen ennenaikaista valtimotiehyen (ductus arteriosus) sulkeutumista, kun lääkettä on käytetty toisella raskauskolmanneksella. Tilanne on useimmiten korjautunut, kun lääkkeen käyttö on lopetettu. Siksi ketorolaakkia ei pidä käyttää ensimmäisellä eikä toisella raskauskolmanneksella, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä nainen käyttää ketorolaakkia tai nainen käyttää ketorolaakkia ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Lapsen syntymää edeltävää tarkkailua lapsiveden niukkuuden ja valtimotiehyen ennenaikaisen sulkeutumisen havaitsemiseksi on harkittava, jos raskaana oleva nainen on käyttänyt ketorolaakkia usean päivän ajan raskausviikolta 20 alkaen. Ketorolaakin käyttö on lopetettava, jos havaitaan lapsiveden niukkuutta tai valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käytöllä viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi olla seuraavia vaikutuksia sikiölle:

- toksisuus sydän- ja hengityselimistölle (ennenaikainen valtimotiehyiden supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä)

Prostaglandiinisynteesin estäjän käytöllä raskauden loppuvaiheessa voi olla seuraavia vaikutuksia äidille ja vastasyntyneelle:

- verihiutaleiden aggregaation esto ja mahdollinen verenvuodon keston piteneminen, mikä voi liittyä jo hyvin pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentyminen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ketorolaakki on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen ja synnytyksen aikana (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

Synnytys:

Ketorolaakki on vasta-aiheinen synnytyksen yhteydessä, koska prostaglandiinisynteesiä estävän vaikutuksen takia se voi vaikuttaa haitallisesti sikiön verenkiertoon ja estää kohdun supistumista, mikä voi johtaa viivästyneeseen/pitkittyneeseen synnytykseen ja siten lisätä kohtuverenvuodon vaaraa.

Imetys

Ketorolaakin ja sen metaboliittien on osoitettu kulkeutuvan eläinten maitoon. Ihmisen rintamaidosta on havaittu pieniä ketorolaakkipitoisuuksia, joten ketorolaakki on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys:

Kuten kaikki syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkevalmisteet, myös ketorolaakki voi

heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä sen vuoksi suositella raskautta yrittäville naisille.

Ketorolaakkihoidon lopettamista on harkittava naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaiksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja päänsärkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset liittyvät keskushermostoon, kuten päänsärky, huimaus ja uneliaisuus, sekä gastrointestinaalikanavaan, kuten dyspepsia, pahoinvointi sekä gastrointestinaalikanavan kivut ja ärsytys. Parenteraalisen antotavan yhteydessä noin 2 prosentilla potilaista on raportoitu injektiokohdan kipua.

Ketorolac S.A.L.F. -valmisteella hoidetuilla potilailla voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon
Sydän			sydämen vajaatoiminta	sydämentykytys, bradykardia
Veri ja imukudos			trombosytopenia	
Hermosto	päänsärky, huimaus	parestesia, makuaisin häiriöt	konvulsiot, hyperkinesia	
Silmät		Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon heikkeneminen	tinnitus, huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		astma, hengenahdistus Nenäverenvuoto	keuhkoedeema	
Ruuansulatuselimistö	pahoinvointi, dyspepsia, gastrointestinaalikanavan kipu, ripuli	meleena, oksentelu, suutulehdus, mahahaava, ummetus, ilmavaivat, peräsuoliverenvuoto, gastriitti, haavainen	gastrointestinaalinen verenvuoto, gastrointestinaalinen puhkeama, verioksennus, haavaisen koliitin	ruokatorvitulehdus, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, röyhtäily, varhainen kylläisyyden tunne

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon
		suutulehdus, suun kuivuminen	paheneminen, Crohnin taudin paheneminen	
Munuaiset ja virtsatie		lisääntynyt virtsaamistiheys, vähävirtaisuus, virtsaumpi	akuutti munuaisten vajaatoiminta, kylkikipu, johon voi liittyä verivirtaisuus ja/tai atsotemia	interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, hemolyyttis- ureeminen oireyhtymä
Iho ja ihonalainen kudos	hikoilu	kutina, urtikaria, punoitus, purppura	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Kesivä ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihassärky		
Verisuonisto			hypertonia, hypotonia, postoperatiivinen verenvuoto	hematooma, punoitus, kalpeus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	turvotus	voimattomuus, kalpeus, voimakas janontunne		injektiokohdan reaktio, kuume, rintakipu
Hermosto			anafylaktiset reaktiot, kuten bronkospasmi, kurkunpään turvotus, hypotensio, punoitus ja ihottumat	
Psyykkiset häiriöt	uneliaisuus	poikkeavat ajatukset,	poikkeavat unet,	ahdistuneisuus

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon
		masennus, euforia, keskittymisvaikeudet, unettomuus, hermostuneisuus	hallusinaatiot	psykoottiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				anoreksia, hyperkalemia, hyponatremia
Infektiot				aseptinen meningiitti
Maksa ja sappi				hepatiitti, kolestaattinen ikterus, maksan vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat				naisen hedelmättömyys
Tutkimukset		Kohonnut seerumin aspartaattiamino- transferaasi (S-ASAT)		pidentynyt verenvuotoaika, seerumin ureapitoisuuden nousu, kreatiniini- pitoisuuden nousu, hyperkalemia, hyponatremia, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset

Munuaissairauksia, jotka voivat liittyä Ketorolac S.A.L.F. -valmisteen tai muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käyttöön, ovat esimerkiksi munuaisherästyminen, interstitiaalinen friitti, munuaisnystykuolio, nefroottinen oireyhtymä ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Myös muita munuaissairauksia voi esiintyä. Kreatiniini- ja kaliumarvot voivat kohota jo yhden annoksen jälkeen.

Maha/pohjukaissuolihaava, puhkeama tai gastrointestinaalinen verenvuoto voivat joskus johtaa kuolemaan erityisesti iäkkäillä (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tulosten perusteella eräiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut tromboositapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4). Vaikka ketorolaakin ei ole osoitettu lisäävän tällaisten tapahtumien riskiä, käytettävissä on liian vähän tietoa riskin poissulkemiseksi.

Harvinaisissa tapauksissa vesirokon yhteydessä voi ilmetä vaikeita iho- ja pehmytkudosinfektioita.

Anafylaksia ja anafylaktoidit reaktiot voivat joskus johtaa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus:

Yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia. 240mg/vrk kolmen päivän ajan aikuisille aiheutti vakavan myrkytystilan.

Oireet:

Ketorolaakin yliannostuksen yhteydessä on havaittu mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, hyperventilaatiota, maha- tai pohjukaissuolihaavoja ja/tai syövyttävää mahatulehdusta sekä munuaisten vajaatoimintaa. Gastrointestinaalista verenvuotoa voi esiintyä. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden antamisen jälkeen saattaa ilmetä hypertensiota, hengityksen lamaantumista ja koomaa, mutta nämä ovat harvinaisia. Anafylaktoideja reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla, ja niitä voi ilmetä yliannostuksen seurauksena.

Hoito:

On aloitettava potilaan kliinisen tilan mukainen tukihoido. Erityistä antidoottia ei ole. Dialyysi ei merkittävästi puhdistaa ketorolaakkia verenkierrosta yliannostustapauksessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ei-steroidinen tulehduskipulääke, jolla on pääasiallisesti kipua lievittävä mutta myös tulehdusta lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus, ATC-koodi: M01A B15.

Vaikutusmekanismi:

Kipua ja tulehdusta lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estämiseen syklo-oksigenaasijärjestelmän estämisen kautta. Ketorolaakki estää verihiutaleiden aggregaatiota ja voi pidentää verenvuotoaikaa. Ketorolaakki estää prostaglandiinisynteesiä munuaisissa. Potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, tällä vaikutuksella ei ole mitään oleellista merkitystä.

In vitro -tutkimuksissa ei ole todettu vaikutusta opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prostaglandiinisynteesi estyy munuaisissa (niin vähäisessä määrin, että sillä ei ole merkitystä potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti). Potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, tällä vaikutuksella ei ole mitään oleellista merkitystä. Potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta taikka tila, johon liittyy pienentynyt plasman tilavuus, prostaglandiinisynteesin estyminen voi aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, nesteen kertymistä elimistöön ja sydämen vajaatoiminnan (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Prostaglandiinit vaikuttavat ovulaatioon, joten prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö voi vaikuttaa naisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.6). 30 milligrammaa ketorolaakkia lihakseen annettuna vastaa 12 milligrammaa morfiinia. Ketorolaakin vaikutus kestää pitempään kuin morfiinin. 30 milligramman ketorolaakkiannoksen maksimaalisesta analgeettisesta tehosta on kuuden tunnin kuluttua jäljellä 50 %. Vastaava aika 12 milligramman morfiiniannokselle on 2–3 tuntia. Ketorolaakki ei aiheuta keskushermostovälitteistä sedaatiota tai pahoinvointia, ei vaikuta suoliston motiliteettiin eikä aiheuta hengityslamaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ketorolac S.A.L.F. on raseeminen seos, jossa sekä analgeettinen että anti-inflammatorinen vaikutus liittyvät S(-)-enantiomeeriin. R(+)-enantiomeerilla ei ole farmakologista vaikutusta.

Imeytyminen:

Lihakseen annettuna biologinen hyötyosuus on 100 %.

Jakautuminen:

Lihakseen annetun 30 milligramman annoksen maksimipitoisuus plasmassa, 5,8 mikromo/l, saavutetaan noin 50 minuutissa.

Vaikutus alkaa puolen tunnin kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 1–2 tunnissa. Vaikutusmekanismin erilaisuuden takia laskimoon annetun ketorolaakin vaikutus alkaa hitaammin kuin laskimoon annettujen morfiinikipuläkkeiden. Vaikutus kestää keskimäärin 4–6 tuntia. Laskimoon annetun 30 milligramman annoksen maksimipitoisuus plasmassa, noin 13 mikromo/l, saavutetaan 3–4 tunnissa. *Steady state* -taso saavutetaan kuuden tunnin välein tapahtuvalla annostelulla yhdessä vuorokaudessa. Vaikutusmekanismin erilaisuuden takia laskimoon annettu ketorolaakin vaikutus saattaa alkaa vaikuttaa hitaammin kuin laskimoon annettujen opioidikipuläkkeiden. Proteiiniin sitoutuminen > 99 %. Laskimonsisäisen annoksen jälkeen jakautumistilavuus oli 0,25 l/kg ja plasman kokonaispuhdistuma 0,55 ml/min/kg. Ketorolaakin farmakokinetiikka on lineaarinen. *Steady state* -taso saavutetaan kuuden tunnin välein tapahtuvalla annostelulla vuorokaudessa. Toistuva annostelu ei aiheuta muutoksia puhdistumassa. Ketorolaakin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 5,3 tuntia.

Biotransformaatio:

Metaboloituu p-hydroksimetaboliitiksi, joka on suurimmaksi osaksi inaktiivinen.

Eliminaatio:

Lineaarinen farmakokinetiikka. Puoliintumisaika plasmassa noin 5,3 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuma 0,55 ml/min/kg. Toistuva annostelu ei aiheuta muutoksia puhdistumassa. Ketorolaakki ja sen metaboliitit (glukuronidikonjugaatti ja p-hydroksimetaboliitti) erittyvät pääasiassa virtsaan (92 %) ja loput ulosteeseen (58 % muuttumattomana, 11 % p-hydroksimetaboliittina ja loput (31 %) luultavasti konjugaattina).

Enantiomeerikohtaisesta farmakokinetiikasta on vähän tietoja, mutta ne osoittavat, että R(+)-enantiomeerin puhdistuma on pienempi kuin S(-)-enantiomeerin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisissa tutkimuksissa on todettu prostaglandiinisynteesin estäjien antamisen aiheuttavan implantaatiota edeltävää ja implantaation jälkeistä katoa sekä alkio- ja sikiökuolemaa. Eläinkokeissa on myös raportoitu erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden lisääntymistä, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli 96 %

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 1 ml tyyppi I:n lasiampullit (type I Ph.Eur.)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisiä varotoimia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36099

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26-04-2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21-02-2023

PRODUKTREUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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. LÄKEMEDELFORM

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 vätskevolymier 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 cerebrovasculär 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 uppmärksamma 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 trombocytaggregationshämmande 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).

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 hematom 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 utsättning 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 utsättningsymtom 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

följsjukdomar) 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 dåsigheit 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 iaktas 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 lågdos-metotrexat vid psoriasis och reumatoid artrit (se nedan). Den potentiella effekten har dels rört sig om benmärgstoxicitet, dels om hudulceration vid psoriasis, och om nefrototoxicitet, 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 nefrototoxicitet p.g.a. minskad syntes av prostacyclin 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 fenybutazon 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 tillförelse 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 konstriktion av ductus arteriosus rapporterats efter behandling under den andra trimestern, men 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. Fosterövervakning för oligohydramnios och ductus-konstriktion ska övervägas efter 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 sammandragning/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, dåsigthet och huvudvärk kan förekomma vid användande av ketorolak.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är från centrala nervsystemet som huvudvärk, yrsel och dåsig het 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			Trombocytopeni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Parestesi, smakförändringar	Konvulsioner, hyperkinesi	
Ögon		Synförändringar		
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning	Tinnitus, yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Astma, dyspné, Epistaxis	Lungödem	
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsi, gastrointestinal smärta, diarré	Melena, kräkningar, stomatit, magsår, förstoppning, flatulens, rektal blödning, gastrit, ulcerativ stomatit, muntorrhet	Gastrointestinal blödning, gastrointestinal 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, makulopapulöst utslag	Angioödem

Organsystem	Vanliga (≤1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≤1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≤1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
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, koncentrationsstörningar, sömnlöshet, 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 serumaspartataminotransferas (S-ASAT)		Förlängd blödningstid, Förhöjt S-urea, förhöjt kreatinin, hyperkalemi, hyponatremi, onormala leverfunktionsvärden

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:

Buksmärta, 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 ketorolak 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 ketorolak 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 ketorolak 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 ketorolak 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. Ketorolak 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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-15