

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caloket 30 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 30 mg ketorolaakkitrometamolia.
1 ampulli sisältää 1 ml injektio-/infuusionestettä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium (1,9 mg/ml), etanoli (96 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.
Liuoksen pH: 6,9–7,9.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean akuutin postoperatiivisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sairaalassa. Hoidon enimmäiskesto on kaksi päivää.

Aikuiset

Aloitusannos on 10 mg lihakseen tai laskimoon ja sen jälkeen 10–30 mg 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Enimmäisannos on 90 mg vuorokaudessa ja enimmäisannos iäkkäille on 60 mg vuorokaudessa.

Useista lihaksen- ja laskimonsisäisistä bolusannoksista koostuvan Caloket-hoidon enimmäiskesto ei saa ylittää 2 päivää. Laskimonsisäisen Caloket-infusiohoidon tulee kestää enintään 24 tuntia.

Laskimonsisäisen Caloket-bolusannoksen keston on oltava vähintään 15 sekuntia.

Lihaksensisäinen injektio on annettava hitaasti syvälle lihakseen.

Caloket-valmisteen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä mahdollista annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Caloket-valmistetta ei pidä käyttää alle 16 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ovat puutteelliset.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Ketorolaakkitrometamolien terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt iäkkäillä potilailla, ja plasmapuhdistuma voi olla hidastunut nuorempiin potilaisiin verrattuna. Iäkkäät potilaat

ovat herkempiä ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeille) ja alttiimpia niiden aiheuttamille haittavaikutuksille. Iäkkäiden potilaiden hoitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota ja annosta on pienennettävä. On suositeltavaa käyttää pienintä mahdollista annosta, eikä 60 mg:n vuorokausiannosta tule ylittää. Jatkuvaa laskimonsisäistä infuusiohoitoa ei suositella iäkkäille potilaille rajallisen kokemuksen vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Caloket on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniinitaso > 442 mikromol/l) sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Caloket-valmistetta on käytettävä varoen lievää munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniinitaso 170–442 mikromol/l) sairastaville potilaille. Annostusta on pienennettävä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja heidän munuaistoimintaansa on seurattava tarkasti. Aloitusannoksen ja ylläpitoannoksen puolittaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.2), eikä 60 mg:n vuorokausiannosta tule ylittää. Jatkuvaa laskimonsisäistä infuusiohoitoa ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille rajallisen kokemuksen vuoksi. Dialyysi ei merkittävästi puhdista ketorolaakkitrometamolia verenkierrasta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Caloket on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys ketorolaakkitrometamolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys jollekin muulle NSAID-lääkkeelle
- aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka liittyy aiempaan NSAID-lääkkeiden käyttöön
- aktiivinen mahahaava tai aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea trombosytopenia
- kuten muut NSAID-lääkkeet, myös Caloket on vasta-aiheinen potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai prostaglandiinisynteesin estäjät NSAID-lääkkeinä aiheuttavat allergisia reaktioita, kuten astmaa, nokkosihottumaa tai akuuttia nuhaa (tällä potilasryhmällä on havaittu vakavia anafylaktisia reaktioita)
- alle 16-vuotiaat lapset
- keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniinitaso > 442 mikromol/l) tai riski munuaistoiminnan heikkenemiseen hypovolemian tai nestevajeen vuoksi
- käyttö profylaktisena kipulääkkeenä ennen leikkausta ja leikkauksen aikana valmisteen verihituleaggregaatiota estävän vaikutuksen ja siten suuremman verenvuotoriskin vuoksi
- potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski tai jotka ovat olleet leikkauksessa, johon liittyy suuri verenvuotoriski tai joilla on epäilty tai todettu aivoverenvuoto
- verenvuotohäiriöt
- potilaat, jotka saavat antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.4)
- epiduraali- tai intratekaalipuudutus, koska Caloket sisältää etanolia
- bronkospasmi
- täydellinen tai osittainen nenän tukkoisuus nenäpolyypin vuoksi
- samanaikainen litiumhoito
- asetyylisalisyylihapon tai muiden NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö
- pentoksifylliinin samanaikainen käyttö
- probenesidin samanaikainen käyttö
- viimeinen raskauskolmannes, synnytys (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että Caloket voi olla yhteydessä suureen riskiin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta, verrattuna muihin NSAID-lääkkeisiin, erityisesti kun niitä

käytetään muuhun kuin hyväksytyyn käyttöaiheeseen tai pitkän aikaa yhtäjaksoisesti (ks. kohdat 4.1, 4.2 ja 4.3).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 ja osiot ruoansulatuskanavaan sekä sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvista riskeistä alla).

Samanaikaista käyttöä NSAID-lääkkeiden, myös syklo-oksigenaasi-3-selektiivisten (COX-2) estäjien kanssa, tulee välttää, koska näyttö synergisistä hyötyvaikutuksista on puutteellinen ja lisähaittavaikutusten riski on suurentunut.

Kuten muiden NSAID-lääkkeiden kohdalla, allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä ilman aiempaa altistusta ketorolaakkitrometamolille.

Iäkkäät

Iäkkäillä NSAID-lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuoto ja perforaatio, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, ovat yleisempiä (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa voi olla pidentynyt, ja plasmapuhdistuma voi olla hidastunut. Tämän vuoksi on suositeltavaa käyttää pienintä mahdollista annosta.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset

Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu ketorolaakkitrometamolin ja muiden NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä. Nämä vaikutukset voivat ilmaantua hoidon kaikissa vaiheissa, myös ilman ennalta varoittavia oireita tai aikaisemmin todettua vakavaa ruoansulatuskanavan sairautta.

Heikkokuntoiset potilaat sietävät ruoansulatuskanavan haavaumia tai verenvuotoja huonommin kuin muut potilasryhmät. Suurin osa NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneistä kuolemaan johtaneista ruoansulatuskanavan verenvuodoista on raportoitu iäkkäillä ja/tai huonokuntoisilla potilailla.

Ruoansulatuskanavan verenvuotojen, haavaumien ja perforaatioiden riski on suurempi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Caloket, suurilla annoksilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu haavauma (erityisesti silloin kun haavaumaan liittyy verenvuotoa tai perforaatio) (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito tulee aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Kuten muidenkin NSAID-lääkkeiden kohdalla, ruoansulatuskanavan komplikaatioiden ilmaantuvuus lisääntyy ja vaikeusaste nousee, kun annosta nostetaan tai hoidon kesto pitenee. Kliinisesti vakavan ruoansulatuskanavan verenvuodon riski riippuu annoksesta. Tämä koskee erityisesti iäkkäitä potilaita, joiden keskimääräinen vuorokausiannos on yli 60 mg/vrk. Aiemmin sairastettu mahahaava lisää vakavien ruoansulatuskanavan komplikaatioiden kehittymisen riskiä ketorolaakkitrometamolihoidon aikana.

Yhdistelmähoitoa yhdessä mahan limakalvoa suojaavien lääkeaineiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) kanssa tulee harkita edellä mainituille potilaille sekä niille potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkettä, joka todennäköisesti lisää ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Potilaiden, varsinkin iäkkäiden potilaiden, joilla on aikaisemmin todettu gastrointestinaalista toksisuutta, pitäisi raportoida kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodoista) etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka lisäävät ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä, kuten kortikosteroidit, antikoagulantit (esim. varfariini), selektiiviset serotoniiniin

takaisinoton estäjät (SSRI) tai verihiutaleisiin vaikuttavat aineet (kuten asetyylisalisyylihappo), tulee kehottaa varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

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

Jos ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia esiintyy potilailla, jotka saavat Caloket-valmistetta, hoito on keskeytettävä.

Verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon kohdistuvat vaikutukset

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

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella COX-estäjien ja eräiden NSAID-lääkkeiden käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tämä riski on suurempi käytettäessä suuria lääkeannoksia pitkiä aikoja. Vaikka Caloket-valmisteen ei ole osoitettu lisäävän verisuonitukoksia, kuten sydäninfarkteja, käytettävissä ei ole riittävästi tietoa tämän riskin poissulkemiseksi Caloket-valmisteen kohdalla.

Caloket-valmistetta tulee käyttää vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat huonossa hoitotasapainossa olevaa verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava hoidon aloittamista potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (esim. verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Koska Caloket-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä elimistöön, kohonnutta verenpainetta ja ääreisosien turvotusta, varovaisuutta on noudettava annettaessa valmistetta potilaille, jotka sairastavat kompensoimatonta sydämen vajaatoimintaa, verenpainetauti tai vastaavanlaista sairautta.

Ihoreaktiot

Vaikeita, mahdollisesti jopa kuolemaan johtavia ihoreaktioita, kuten kesivä ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), on raportoitu hyvin harvoin NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alussa, ja suurin osa ihoreaktioista ilmenee ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Caloket-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkysoireita.

Hedelmällisyys

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Huolellista lääkärin seurantaan tarvitaan, kun Caloket-valmistetta määrätään potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, sillä heidän tilansa voi pahentua.

Kuten muidenkin NSAID-lääkkeiden kohdalla, yksi tai useampi maksan toimintakoearvo voi kohota. Pitkäaikaisen Caloket-hoidon aikana edellytetään maksan toiminnan säännöllistä seuranta. Jos poikkeavat maksa-arvot ovat pysyviä tai huononevat, maksasairauden kliinisiä merkkejä tai oireita kehittyä tai muita manifestaatioita ilmenee (esim. eosinofilia ja ihottuma), Caloket-valmisteen käyttö on lopetettava.

Maksatulehdus voi ilmetä ilman ennakoivia oireita.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Caloket-valmistetta potilaille, joilla on hepaattinen porfyria, sillä valmiste voi laukaista kohtauksen.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Kuten muidenkin NSAID-lääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava annettaessa Caloket-valmistetta potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on joskus todettu munuaissairaus, sen prostaglandiinisynteesiä estävän vaikutuksen vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava, koska Caloket-valmisteen ja muiden NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä on havaittu munuaistoksisuutta potilailla, joiden sairaus aiheuttaa verivolyymien vähenemistä ja/tai munuaisperfuusion heikkenemistä. Munuaisten prostaglandiinisynteesi auttaa ylläpitämään munuaisperfuusiota. Caloket-valmisteen tai muiden NSAID-lääkkeiden antaminen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on joskus todettu munuaissairaus, saattaa aiheuttaa annosriippuvaisen munuaisten prostaglandiinisynteesin estymisen ja sen seurauksena huomattavan 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 (ks. kohta 4.3). Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen munuaistoiminta yleensä palautuu lääkitystä edeltävälle tasolle.

Kaikki NSAID-lääkkeet voivat aiheuttaa nefropatiaa. Caloket-valmisteen parentaalisen antoon on liittynyt akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, mukaan lukien seerumin kreatiini-, ureatyppi- ja kaliumpitoisuuden nousu (myös ilman vähentynyttä virtsaneritystä), potilailla, joilla on riskitekijöitä (hypovolemia tai jokin muu hemodynaaminen epävakaus). Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia, ja munuaistoiminta palautuu yleensä normaaliksi 1 viikon kuluttua Caloket-lääkityksen lopettamisen jälkeen.

NSAID-lääkkeet voivat estää nesteenpoistolääkkeiden diureettisia vaikutuksia ja voimistaa niiden kaliumia säästäviä vaikutuksia, mikä edellyttää seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa.

Anafylaktiset (anafylaktoidit) reaktiot

Anafylaktisia (anafylaktoideja) reaktioita (mm. anafylaksia, bronkospasmi, punoitus, ihottuma, hypotensio, kurkunpään turvotus ja angioedeema) saattaa esiintyä potilailla, joilla on todettu yliherkkyys asetyylisalisyylihapolle, muille NSAID-lääkkeille tai Caloket-valmisteelle. Tällaisia reaktioita saattaa kuitenkin esiintyä myös potilailla, joilla ei ole aiempaa yliherkkyyttä näille lääkeaineille. Niitä voi ilmetä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospasmiä (esim. astma) ja nenäpolyypeja. Anafylaktoidit reaktiot, kuten anafylaksia, voivat olla kuolemaan johtavia.

Astma

Potilailla, joilla on astma, kausiluonteinen allerginen nuha, nenän limakalvon turvotusta (nenäpolyyppit), krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai krooninen hengitystieinfektio (erityisesti, jos siihen liittyy allergisen nuhan kaltaisia oireita), esiintyy NSAID-lääkkeiden aiheuttamia reaktioita, kuten astman paheneminen (niin kutsuttu kipulääkeyliherkkyys/kipulääkeastma), Quincken edeema tai nokkosihottuma, useammin kuin muilla potilailla. Siksi näiden potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta (häätätilanteisiin valmistautuminen). Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille ja joiden allergiaan liittyy esim. ihoreaktioita, kutinaa tai nokkosihottumaa.

Vereen kohdistuvat vaikutukset

Ketorolaakkitrometamoli estää verihiiutaleiden aggregaatiota, alentaa tromboksaanin pitoisuutta ja pidentää vuotoaikaa. Verihiiutaleiden toiminta palautuu normaaliksi 24–48 tunnin kuluessa Caloket-lääkityksen lopettamisen jälkeen, kun taas asetyylisalisyylihapolla on pitempi vaikutus.

Caloket-valmisteen antamisessa veren hyytymishäiriöistä kärsiville potilaille on noudatettava erityistä varovaisuutta ja heitä on tarkkailtava huolellisesti. Vaikka tutkimukset eivät ole osoittaneet merkittävää yhteisvaikutusta ketorolaakkitrometamolien ja varfariinin tai hepariinin välillä, Caloket-valmisteen samanaikaiseen käyttöön hemostaasiin vaikuttavien lääkitysten kanssa, kuten terapeutinen antikoagulanttilääkitys (varfariini), profylaktinen lääkitys pieniannoksisella hepariinilla (2 500–5 000 yksikköä 12 tunnin välein) tai dekstraanilääkitys, liittyy suurentunut verenvuotoriski. Caloket-

valmisteen antamisessa tällaisille potilaille on noudatettava erityistä varovaisuutta ja heitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Caloket injektio-/infuusio-esteeseen, liuos, postoperatiivisessa käytössä on raportoitu leikkauksen jälkeisistä verenpurkaumista ja muista haavaumien oireista. Lääkärin on otettava huomioon mahdollinen vuotoriski tilanteissa, joissa hemostaasi on kriittinen, esimerkiksi eturauhasen poistoleikkauksessa, nielurisoiden poistoleikkauksessa tai kosmeettisessa kirurgiassa (ks. kohta 4.3).

Metotreksaatti

Varovaisuutta on noudatettava Caloket-valmisteen ja metotreksaatin samanaikaisen annon yhteydessä, sillä joidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa ja siten lisäävän sen toksisuutta.

Väärinkäyttö / riippuvuus

Caloket ei aiheuta riippuvuutta. Vieroitusoireita ei ole havaittu Caloket-lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä.

Särkylääkepäänsärky

Minkä tahansa päänsärkyyn käytettävän kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä ja lisätä päänsärryn esiintymistä (särkylääkepäänsärky). Tällaisissa tapauksissa, tai tällaista epäiltäessä, potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon ja kipulääkitys on lopetettava. Särkylääkepäänsärkyä on syytä epäillä, jos potilaan päätä särkee toistuvasti tai päivittäin huolimatta hänen säännöllisestä päänsärkylääkkeiden käytöstään (tai tästä syystä johtuen).

Tietoa valmisteen sisältämisestä ainesosista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 96 mg alkoholia (etanolia) per ampulli (1 ml), joka vastaa 96 mg/ml. Alkoholimäärä 1 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 3 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

NSAID-lääkkeet saattavat tehostaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Vaikka tutkimukset eivät ole osoittaneet merkittävää yhteisvaikutusta Caloket-valmisteen ja varfariinin tai hepariinin välillä, Caloket-valmisteen samanaikaiseen käyttöön hemostaasiin vaikuttavien lääkitysten kanssa, kuten terapeuttinen antikoagulanttilääkitys (varfariini), profylaktinen lääkitys pieniannoksella hepariinilla (2 500–5 000 yksikköä 12 tunnin välein) tai dekstraanilääkitys, saattaa liittyä suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Antitromboottiset aineet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)

Suurentunut ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Muut NSAID-lääkkeet

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa tai jotain muuta NSAID-läkettä, on suurempi riski saada tulehduskipulääkkeisiin liittyviä vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

Kortikosteroidit

Suurentunut ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Nesteenpoistolääkkeet

Terveillä normovoleemisilla henkilöillä Caloket injektio-/infuusioneste, liuos, vähentää furosemidin diureettista vaikutusta noin 20 %. Siksi kompensoimatonta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

ACE-estäjät

NSAID-lääkkeet voivat heikentää nesteenpoistolääkkeiden ja verenpainelääkkeiden vaikutusta. NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö ACE-estäjien ja/tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa voi lisätä akuutin (yleensä korjautuvan) munuaisten vajaatoiminnan riskiä sellaisilla potilailla, joilla munuaistoiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Tällaista yhdistelmää tulee siten käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Annos on titrattava huolellisesti, ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmähoitoa aloittaessa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana.

Kivun hoito

Caloket-valmiste on osoitettu vähentävän tarvetta samanaikaiseen kipulääkkeiden käyttöön postoperatiivisessa kivunhallinnassa.

Probenesidi

Probenesidin samanaikainen käyttö Caloket-valmisteeseen kanssa on vasta-aiheista. Tämän yhdistelmän käyttöön on raportoitu liittyneen muutoksia farmakokinetiikassa: ketorolaakkitrometamolien plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus pienenevät, plasmapitoisuudet nousevat ja puoliintumisaika pitenee (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pentoksifylliini

Pentoksifylliinin samanaikainen käyttö Caloket-valmisteeseen kanssa on vasta-aiheista, koska tämän yhdistelmän on havaittu lisäävän verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.3).

Litium

Litiumin munuaispuhdistumaa ja siten litiumin plasmapitoisuuden nousua on raportoitu joidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä. Tapauksia litiumin plasmapitoisuuden noususta on raportoitu Caloket-valmisteeseen käytön yhteydessä.

Metotreksaatti

Varovaisuutta on noudatettava ketorolaakkitrometamolien ja metotreksaatin samanaikaisen annon yhteydessä, sillä joidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa ja siten lisäävän sen toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Digoksiini

Ketorolaakkitrometamoli ei muuta digoksiinin sitoutumista proteiineihin. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että salisylaatin terapeuttisilla pitoisuuksilla (300 mikrog/ml) ketorolaakkitrometamolien sitoutuminen väheni noin 99,2 %:sta noin 97,5 %:iin. Tämä tarkoittaa sitoutumattoman plasman ketorolaakkitrometamolipitoisuuden mahdollista kaksinkertaistumista.

Terapeuttisina pitoisuuksina digoksiini, varfariini, ibuprofeeni, naprokseeni, piroksikaami, parasetamoli, fenytoiini ja tolbutamidi eivät muuttaneet ketorolaakkitrometamolien sitoutumista proteiineihin.

Etanoli

Yksi annos (90 mg) tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 4,1 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 0,7 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti laskimonsisäisenä infuusiona 24 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Caloket on vasta-aiheinen viimeisen raskauskolmanneksen, synnytyksen ja imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä vatsahalkion riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkeannoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjien annon on osoitettu aiheuttavan enemmän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä lisääntynyttä alkio- ja sikiökuolleisuutta.

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

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

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

- toksisuus sydän- ja hengityselimistölle (ennenaikainen valtimotiehyiden sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriö, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen.

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

- mahdollinen verenvuotoajan piteneminen, verihitaleaggregaatiota estävä vaikutus, joka 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 aikana (ks. kohta 4.3).

Synnytys

Ketorolaakki on vasta-aiheinen synnytyksen yhteydessä (ks. kohta 4.3), 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 (ks. kohta 4.3).

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 koneidenkäyttökykyyn

Caloket-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten näköhäiriöt, uneliaisuus, huimaus, väsymys tai masennus. Potilaiden, jotka saavat näitä haittavaikutuksia, on oltava varovaisia tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuskanavan haavauma, mahahaava, perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, jotka voivat olla kuolemaan johtavia erityisesti iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatushäiriöitä, vatskipua, veriulosteita, verioksemmusta, haavaista suutulehdusta sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen oton jälkeen. Vähemmän yleisesti on esiintynyt mahatulehdusta.

Haittavaikutukset, jotka on havaittu Caloket-valmistetta saaneilla potilailla, on lueteltu alla olevassa taulukossa seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Infektiot Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti
Veri ja imukudos Harvinainen	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, kuten bronkospasmi, kurkunpään turvotus, punoitus ja ihottuma
Hyvin harvinainen	Anafylaksia, anafylaktoidit reaktiot ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin harvinainen	Anoreksia, hyperkalsemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt Yleinen	Uneliaisuus
Melko harvinainen	Poikkeavat ajatukset, masennus, euforia, keskittymisvaikeudet, unettomuus, hermostuneisuus
Harvinainen	Todentuntuiset unet tai painajaiset, hallusinaatiot

Elinjärjestelmäluokka	Haettavaikutus
Hyvin harvinainen	Ahdistuneisuus, psykoottiset reaktiot
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, huimaus
Melko harvinainen	Parestesia, makuaistin häiriöt
Harvinainen	Kouristukset, hyperkinesia
Silmät	
Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Harvinainen	Kuulon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Tinnitus, huimaus
Sydän	
Harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Hyvin harvinainen	Sydämentykytys, bradykardia
Verisuonisto	
Harvinainen	Hypertensio, hypotensio, postoperatiivinen verenvuoto ²
Hyvin harvinainen	Hematooma, valtimotukos, esim. sydäninfarkti (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Punoitus, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Astma, hengenahdistus, nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoödeema
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, ripuli
Melko harvinainen	Veriulosteet, oksentelu, suutulehdus, haavauma, ummetus, ilmavaivat, peräsuoliverenvuoto, mahatulehdus, haavainen suutulehdus, suun kuivuminen
Harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio ³ , verioksenus, haavaisen koliitin tai Crohnin taudin paheneminen
Hyvin harvinainen	Mahansisällön käänteisvirtaus, ruokatorvitulehdus, ruoansulatuskanavan haavauma, haimatulehdus, kylläisyyden tunne, mahahaava
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, kolestaattinen ikterus, maksan vajaatoiminta

Elinjärjestelmäluokka	Haettavaikutus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen	Hikoilu
Melko harvinainen	Kutina, nokkosihottuma, punoitus, purppura
Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kesivä ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma
Hyvin harvinainen	Angioedeema, rakkulainen reaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos Melko harvinainen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie Melko harvinainen	Lisääntynyt virtsaamistiheys, vähävirtsaisuus, virtsaumpi
Harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ⁴ , interstitiaalfriitti, nefroottinen oireyhtymä, selkäkipu (johon voi liittyä verivirtsaisuus ja/tai atsotemia)
Hyvin harvinainen	Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Tuntematon	Heikentynyt munuaistoiminta, johon liittyy esim. natrium- ja kaliumarvojen poikkeavuudet
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinainen	Naiset: hedelmättömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Turvotus
Melko harvinainen	Voimattomuus, voimakas janon tunne
Hyvin harvinainen	Injektiokohdan reaktiot, kuume, rintakipu
Tutkimukset Hyvin harvinainen	Pidentynyt verenvuotoaika, seerumin ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, kohonneet transaminaasiarvot, kuten ALAT- ja ASAT-arvot, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
Tuntematon	Painon nousu

¹ Anafylaktoidit reaktiot, kuten anafylaksia, voivat olla kuolemaan johtavia.

² Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella COX-estäjien ja eräiden NSAID-lääkkeiden käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tämä riski on suurempi käytettäessä suuria lääkeannoksia pitkiä aikoja. Vaikka Caloket-valmisteen ei ole osoitettu lisäävän verisuonitukoksia, kuten sydäninfarkteja, käytettävissä ei ole riittävästi tietoja tämän riskin poissulkemiseksi ketorolaakkitrometamolin kohdalla (ks. kohta 4.4).

³ Ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio voivat olla kuolemaan johtavia erityisesti iäkkäillä (ks. kohta 4.4).

⁴ Munuaissairauksia, jotka voivat liittyä Caloket-valmisteen tai muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käyttöön, ovat esimerkiksi interstitiaalfriitti, nefroottinen oireyhtymä, glomerulonefriitti ja munuaisnystykuolio. Myös muita munuaissairauksia voi esiintyä.

⁵ Heikentyneen munuaistoiminnan oireet, esim. kreatiniini- ja kaliumarvojen kohoaminen, voivat esiintyä ketorolaakkitrometamolin laskimonsisäisen annon jälkeen muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden tavoin.

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

Caloket-valmisteen yksittäisten yliannostustapausten yhteydessä on havaittu mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, hyperventilaatiota, mahahaavaa ja/tai syövyttävää mahatulehdusta sekä munuaisten vajaatoimintaa, jotka häviävät lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoa voi esiintyä. NSAID-lääkkeiden antamisen jälkeen saattaa ilmetä hypertensiota, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityksen lamaantumista ja koomaa, mutta nämä ovat harvinaisia.

Anafylaktoideja reaktioita on raportoitu NSAID-lääkkeiden terapeuttisilla annoksilla, ja niitä voi ilmetä yliannostuksen seurauksena.

Hoito

NSAID-lääkkeiden yliannostuksessa potilaille on annettava oireenmukaista tukihoidoa. Erityistä antidoottia ei ole.

Ketorolaakkitromematoli ei poistu merkittävästi verenkierrosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01 AB15

Caloket on ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ryhmään (NSAID) kuuluva tehokas lääke, jolla on kipua ja tulehdusta lievittävä sekä kuumetta alentava vaikutus. Caloket estää prostaglandiinisynteesiä syklo-oksigenaasijärjestelmän estämisen kautta. Prostaglandiinit vaikuttavat ovulaatioon, joten prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö voi vaikuttaa naisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.6).

Caloket on [-]S-enantiomeerin ja [+]R-enantiomeerin raseeminen seos. [-]S-enantiomeerilla on kipua lievittävä vaikutus. Caloket-valmisteella ei eläimillä ole merkittäviä keskushermostovaikutuksia. Caloket-valmisteella ei ole sedatiivisia eikä anksiolyyttisiä ominaisuuksia.

Caloket ei ole opioidi eikä sillä ole tunnettuja vaikutuksia sentraalisiin opiaattireseptoreihin. Caloket-valmisteella ei ole vaikutusta hengitykseen eikä se myöskään pahenna opiaattien aiheuttamaa hengityslamaa eikä sedaatiota.

Lihaksensisäisen Caloket-bolusannoksen jälkeen kipua lievittävä vaikutus alkaa noin 30 minuutin kuluttua, ja maksimivaikutus saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kipua lievittävä vaikutus kestää yleensä 4–6 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lihakensisäinen anto

Lihakseen annetun 30 milligramman kerta-annoksen jälkeen ketorolaakkitromematoli imeytyy nopeasti nuorilla terveillä vapaaehtoisilla, ja keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa, 2,2–3,0 mikrog/ml, saavutetaan noin 50 minuutissa.

Laskimonsisäinen bolus

Laskimoon annetun 10 milligramman kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa, 2,4 mikrog/ml, saavutetaan noin 5,4 minuutissa nuorilla terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla.

Laskimonsisäinen infuusio

Laskimoon annetun 30 milligramman latausannoksen jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 minuutissa nuorilla terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla, ja jatkuva infuusio antonopeudella 5 mg/tunti ylläpitää plasmapitoisuuden samalla tasolla, joka saavutetaan 6 tunnin välein lihakseen annettavilla 30 milligramman kerta-annoksilla.

Jakautuminen

Ketorolaakkitromematolin farmakokinetiikka nuorilla terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla on lineaarinen lihakseen tai laskimoon annettavien kerta-annosten tai toistuvien annosten jälkeen. Steady state -plasmapitoisuudet saavutetaan neljännen annoksen jälkeen nuorilla terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla, kun Caloket annetaan laskimonsisäisenä bolusannoksena kuuden tunnin välein.

Yli 99 % plasman ketorolaakkitromematolista on sitoutunut proteiineihin. Laskimoon tai lihakseen annetun 10 milligramman kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus on 0,15 l/kg nuorilla terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla. Plasman proteiineihin sitoutuminen on pitoisuudesta riippumaton. Koska ketorolaakki on hyvin potentti lääkeaine ja sen plasmapitoisuudet ovat alhaiset, ketorolaakin ei odoteta syrjäyttävän merkittävästi muita proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita.

Käytännössä kaikki lääkevalmisteesta peräisin oleva plasmassa kiertävä aines on ketorolaakkitromematolia (96 %) tai farmakologisesti inaktiivista p-hydroksiketorolaakkia.

Noin 10 % ketorolaakkitromematolista läpäisee istukan. Ihmisen rintamaidosta on havaittu pieniä ketorolaakkitromematolipitoisuuksia (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Ketorolaakkitromematoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Tärkein metaboliareitti on glukuronihappokongugaatio. Toinen vähemmän tärkeä metaboliareitti on p-hydroksylaatio.

Eliminaatio

Ketorolaakkitromematoli ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 92 % annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina (noin 40 %) ja muuttumattomana ketorolaakkitromematolina (noin 60 %). Noin 6 % annoksesta erittyy ulosteeseen. Terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 5,3 tuntia (vaihteluväli 2,4–9,2 tuntia), ja kokonaisplasmapuhdistuma on keskimäärin 0,023 l/h/kg nuorilla terveillä potilailla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäillä terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna, ja se on keskimäärin 7 tuntia (vaihteluväli 4,3–8,6 tuntia). Kokonaisplasmapuhdistuma voi olla hidastunut nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna, ja se on keskimäärin 0,019 l/h/kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Ketorolaakkitromematolin eliminaatio on hidastunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mikä näkyy pidentyneenä puoliintumisaikana plasmassa ja hidastuneena kokonaisplasmapuhdistumana nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Eritymisnopeuden

hidastuminen vastaa munuaisten vajaatoiminnan vaikeusastetta, lukuun ottamatta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla ketorolaakkitromematolin plasmapuhdistuma on suurempi kuin yksistään munuaisten vajaatoiminnan perusteella voidaan olettaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia ketorolaakkitromematolin farmakokinetiikassa, vaikka T_{max} ja terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa pitenevätkin merkitsevästi nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa prostaglandiinisynteesin estäjien annon on osoitettu lisäävän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä alkio- ja sikiökuolleisuutta. Eläimillä 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
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton ampulli: 2 vuotta.

Avaamisen jälkeen: Käytä välittömästi.

Laimennetun infuusioliuoksen stabiliteetti: Kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti käytön aikana on 72 tuntia huoneenlämmössä (< 30 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton ampulli: Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pida ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kirkkaat, värittömät lasiampullit (tyypin I lasia), jotka ovat PVC-muovialustassa kotelossa.

Pakkauskoko: 6 x 1 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteeseen voi sekoittaa 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksen, 5-prosenttisen (50 mg/ml) glukoosiliuoksen, Ringerin liuoksen, Ringerin laktaattiliuoksen tai 5-prosenttisen (50 mg/ml) dekstroosiliuoksen kanssa, jotta lopulliseksi konsentraatioksi saadaan 0,6 mg/ml.

Tarvittavan konsentraation ollessa 0,6 mg/ml:

Caloket 30 mg/ml injektio- /infusioestein, liuos, tilavuus	Laimentimen tilavuus	Infusioliuoksen kokonaistilavuus
1 ml (= 30 mg)	49 ml	50 ml
2 ml (= 60 mg)	98 ml	100 ml
3 ml (= 90 mg)	147 ml	150 ml

Liuosta on ravistettava kevyesti, jotta se sekoittuu huolellisesti.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värjäytyminen varalta ennen annostelua, jos liuos ja säilytysastia mahdollistavat sen. Liuos on hävitettävä, jos siinä näkyy hiukkasia tai se on värjäytynyt.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caloket 30 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.
Lösningens pH: 6,9 - 7,9.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av måttlig till svår, akut postoperativ smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vuxna

Initial dosering: 10 mg intramuskulärt eller intravenöst följt av 10 - 30 mg var 4 - 6 timme vid behov. Lägsta effektiva dos bör användas. Maximal dygnsdos är 90 mg och för äldre är maximal dygnsdos 60 mg.

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

Intravenösa bolusdoser av Caloket ska ges under minst 15 sekunder.
Intramuskulär administrering ska ges långsamt och djupt i muskeln.

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

Pediatrik population

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Caloket är kontraindicerat vid

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Äldre

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

Gastrointestinala effekter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

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

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

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

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

Hudreaktioner

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

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

Fertilitet

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

Leverpåverkan

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

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

Hepatit kan förekomma utan prodromala symtom.

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

Njurpåverkan

Som med andra NSAID-preparat bör Caloket ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i anamnesen p.g.a. den prostaglandinhämmande effekten.

Försiktighet bör iaktas då njurtoxicitet observerats vid användning av Caloket och andra NSAID-preparat hos patienter med tillstånd som leder till nedsatt blodvolym och/eller renalt blodflöde. Den renala prostaglandinsyntesen stöder upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av Caloket eller andra NSAID-preparat orsaka dosberoende hämning av prostaglandinsyntesen, som kan accelerera signifikant nedsatt njurfunktion eller njursvikt som följd. Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt,

leversjukdom, diuretikabehandling samt äldre (se avsnitt 4.3). Vid utsättande av läkemedlet så återgår njurfunktionen vanligtvis till samma nivå som innan behandlingen

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

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

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

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

Astma

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

Hematologiska effekter

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

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

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

Metotrexat

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

Läkemedelsmissbruk och -beroende

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

Läkemedelsutlöst huvudvärk

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

Information om hjälpämnen

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikoagulantia

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

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

Trombocyttaggregationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

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

Andra NSAID läkemedel

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

Kortikosteroider

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

Diuretika

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

ACE-hämmare

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

Smärtbehandling

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

Probenecid

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

Pentoxifyllin

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

Litium

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

Metotrexat

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

Digoxin

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

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

Etanol

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

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

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

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

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

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

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

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

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

Värkarbete och förlossning

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

Behandling

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

Dialys renar inte blodet från ketorolaktrometamol i någon märkbar utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Intramuskulär administration

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

Intravenös bolusadministration

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

Intravenös infusion

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

Distribution

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

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

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

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

Metabolism

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

Elimination

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

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

Äldre (≥65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 2 år

Efter öppning: Används omedelbart.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad ampull: Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 6 x 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

Lösningen ska skakas försiktigt för att blandas väl.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37240

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-22