

 17. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Caloket, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31725

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Caloket

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 30 mg ketorolactrometamol.

1 ampul indeholder 1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium (1,9 mg/ml) og ethanol (96 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til bleg-gul opløsning.

Opløsning pH: 6.9-7.9.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Kortvarig behandling af moderate til svære, akutte postoperative smerter.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør påbegyndes på hospital. Maksimal behandlingstid er 2 dage.

**Dosering**

Voksne

Startdosis: 10 mg i.m. eller i.v. efterfulgt af 10-30 mg hver 4.-6. time efter behov.

Den laveste effektive dosis bør benyttes. Højst 90 mg daglig og højst 60 mg daglig til ældre.

Den maksimale sammenlagte behandlingstid med flere i.m. eller i.v. bolusdoser af Caloket bør højst være 2 dage. Behandling med i.v. infusion af Caloket må højst vare 24 timer.

I.v. bolusdosis af Caloket må ikke gives over kortere tid end 15 sekunder.

I.m. administration bør gives langsomt og dybt i musklen.

Symptomer bør behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Caloket (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Caloket bør ikke anvendes til børn under 16 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og effekt.

Ældre (≥ 65 år)

Hos ældre patienter er den terminale plasmahalveringstid for ketorolactrometamol forlænget, og plasmaclearance kan være reduceret i forhold til yngre patienter. Ældre patienter er mere følsomme over for NSAID-præparater og mere udsatte for bivirkninger. Der bør udvises ekstra forsigtighed, og reduceret dosis bør anvendes ved behandling af disse patienter. Det anbefales at anvende lavest mulige effektive dosis, samt at en total daglig dosis på højst 60 mg ikke bør overskrides. Kontinuerlig i.v. infusion anbefales ikke til ældre patienter, da erfaringen hermed er begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Caloket er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 442 µmol/l) (se pkt. 4.3). Caloket skal anvendes med forsigtighed til patienter med lettere nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 170-442 µmol/l). Dosis bør reduceres ved behandling af patienter med lettere nedsat nyrefunktion, ligesom deres nyrefunktion bør monitoreres nøje. Det anbefales at startdosis og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2) reduceres til det halve; en total dosis på 60 mg bør ikke overskrides.

Kontinuerlig i.v. infusion anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, da erfaringen er begrænset. Ketorolactrometamol fjernes ikke signifikant fra blodet ved dialyse.

**Administration**

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Caloket er kontraindiceret hvis:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for andre NSAID-lægemidler.
* Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
* Aktivt peptisk ulcus eller tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation.
* Svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).
* Alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).
* Svær trombocytopeni.
* Ligesom ved behandling med andre NSAID-præparater er Caloket kontraindiceret hos patienter, hvor acetylsalicylsyre eller prostaglandinsyntesehæmmere, som NSAID-præparater, fremprovokerer allergiske reaktioner, så som astma, urticaria eller akut rinit (alvorlige anafylaktisk lignende reaktioner er observeret hos denne patientgruppe).
* Børn under 16 år.
* Moderat eller svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 442 µmol/l) eller ved risiko for nyresvigt grundet hypovolæmi eller dehydrering.
* Anvendt som profylaktisk analgesi før og under operation grundet hæmning af blodpladeaggregation og dermed øget blødningsrisiko.
* Hos patienter med øget risiko for blødninger, patienter, som har gennemgået operationer med høj blødningsrisiko samt ved mistanke om eller manifest cerebrovaskulær blødning.
* Hæmoragisk diatese.
* Til patienter i fuld antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.4).
* Epidural eller intratekal administration grundet indhold af ethanol i Caloket.
* Bronkospasme.
* Hel eller delvis nasalstenose på grund af polypper.
* Samtidig behandling med lithium.
* Samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre eller anden NSAID-behandling
* Samtidig indgift af pentoxifyllin.
* Samtidig indgift af probenecid.
* Tredje trimester af graviditet, veer og fødsel (se pkt. 4.6).
* Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Epidemiologiske studier indikerer, at Caloket kan være forbundet med stor risiko for alvorlig gastrointestinal toksicitet i forhold til andre NSAID-lægemidler, især når det anvendes udenfor godkendt indikation eller som langtidsbehandling (se pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

Bivirkningerne kan minimeres ved anvendelse af den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2, samt nedenstående afsnit vedrørende gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Samtidig brug af NSAID-præparater, inklusive selektive cyclooxygenase-3 (COX-2) hæmmere bør undgås, grundet manglende bevis for synergistisk gavnlig effekt samt øget risiko for yderligere bivirkninger.

Som ved anvendelse af andre NSAID-præparater, kan allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner opstå i sjældne tilfælde, også uden tidligere eksponering for Caloket.

Ældre

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale (se pkt. 4.2).

Hos ældre patienter kan den terminale plasmahalveringstid blive forlænget, og plasmaclearance kan blive reduceret. Det anbefales derfor at anvende den lavest mulige effektive dosering.

Gastrointestinale påvirkninger

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, ulceration eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med ketorolactrometamol eller andre NSAID-præparater. Disse bivirkninger kan opstå på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden tidligere symptomer eller alvorlige gastrointestinale lidelser i anamnesen.

Svækkede patienter synes at tolerere ulceration eller gastrointestinal blødning dårligere end andre patientgrupper. Majoriteten af fatale gastrointestinale lidelser forbundet med NSAID-præparater forekommer hos ældre/svækkede patienter.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID-præparater inklusive Caloket, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

Som med andre NSAID-præparater forøges hyppighed og alvorligheden af gastrointestinale komplikationer med stigende dosis og behandlingsvarighed. Risikoen for klinisk alvorlig gastrointestinal blødning er ligeledes dosisafhængig. Dette gælder i særdeleshed for ældre patienter, som får en gennemsnitlig daglig dosis af Caloket på over 60 mg/dag.

Forudgående peptisk ulcus øger risikoen for udvikling af alvorlige gastrointestinale komplikationer under behandling med ketorolactrometamol.

Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til ovenfor omtalte patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemiddelstoffer, som sandsynligvis vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

NSAID'er, herunder ketorolac, kan være forbundet med øget risiko for anastomotisk lækage i mave-tarm-kanalen. Tæt medicinsk overvågning og forsigtighed anbefales ved brug af ketorolac efter mave-tarm-kirurgi.

Patienter, særligt ældre med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning), i særdeleshed i behandlingens startfase.

Patienter, der samtidig bruger medicin som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) eller blodpladehæmmende midler så som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande.

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med Caloket, skal behandlingen seponeres.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med anvendelse af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arteriel trombose (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved anvendelse af cox-hæmmere og visse typer NSAID-præparater. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtids­behandling. Selv om det ikke er dokumenteret, at Caloket øger antallet af tromboser, såsom myokardieinfarkt, er der ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko.

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med Caloket efter nøje overvejelse. Ligeledes bør behandling af patienter med forøget risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Der er rapporteret om væskeretention, hypertension og perifere ødemer i forbindelse med anvendelse af Caloket, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med ukompenseret hjertesygdom, hypertension eller lignende tilstande.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst ved behandlingens start, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned.

Behandling med Caloket bør straks seponeres, hvis symptomer som udslæt, slimhinde­læsioner eller overfølsomhedsreaktioner opstår.

Fertilitet

Som for alle lægemidler der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin-syntesen, kan Caloket forringe fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. For kvinder som har svært ved at blive gravide, eller som får foretaget fertilitetsundersøgelser, bør seponering af ketorolactrometamol-behandlingen overvejes.

Leverpåvirkning

Tæt medicinsk overvågning er nødvendig ved udskrivning af Caloket til patienter med nedsat leverfunktion, da deres tilstand kan forværres.

Som ved andre NSAID-præparater kan en eller flere leverenzym-værdier stige. Gennem længerevarende behandling med Caloket er regelmæssig monitorering af leverfunktionen indiceret som en forholdsregel. Hvis unormale leverfunktionsværdier varer ved eller forværres, hvis der udvikles kliniske tegn eller symptomer på leversygdom, eller hvis andre manifestationer kommer til udtryk (f.eks. eosinofili og udslæt), skal Caloket seponeres.

Hepatitis kan opstå uden prodromale symptomer.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Caloket til patienter med hepatisk porfyri, da det kan udløse et anfald.

Nyrepåvirkning

Som for andre NSAID-præparater skal Caloket, på grund af dets udtalte prostaglandin­hæmning, anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion eller tidligere nyresygdom. Forsigtighed bør udvises, da der i forbindelse med Caloket og andre NSAID-præparater er observeret nyretoksicitet hos patienter, hvis tilstand har medført et reduceret blodvolumen og/eller reduceret nyregennemblødning. Den renale prostaglandinproduktion er medvirkende til vedligeholdelsen af den renale perfusion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion eller tidligere nyresygdom kan behandling med Caloket eller andre NSAID-præparater forårsage en dosisafhængig reduktion af den renale prostaglandinsyntese, som kan fremskynde en signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller nyreinsufficiens. Patienter med størst risiko for denne komplikation, er patienter med nedsat nyrefunktion, hypovolæmi, hjertesvigt, leverdysfunktion, diuretika-brugere samt ældre patienter (se pkt. 4.3). Ved seponering af behandling vil nyrefunktionen sædvanligvis genoprettes til samme niveau som før behandlingens start.

Alle NSAID-præparater kan forårsage nefropati. Hos patienter med risikofaktorer (hypovolæmi eller anden kompromitteret hæmodynamisk tilstand) har parenteral indgivet Caloket været associeret med akut nyreinsufficiens, inklusiv øget serumkreatinin, urinkvælstof og kalium (med eller uden reduceret udskillelse af urin). Disse ændringer er typisk reversible og nyrefunktionen reetableres vanligt 1 uge efter seponering af Caloket-behandling.

NSAID-præparater kan hæmme den diuretiske virkning og øge den kaliumbesparende effekt af diuretika, hvilket gør det nødvendigt at kontrollere serum-kalium.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner (omfattende, men ikke begrænset til, anafylaksi, bronkospasme, rødme, udslæt, hypotension, larynxødem og angioødem) kan forekomme hos patienter med eller uden tidligere hypersensitivitet over for acetylsalicylsyre, andre NSAID-lægemidler eller Caloket. Dette kan også forekomme hos patienter med angioødem, bronkospasme (f.eks. astma) og nasale polypper i anamnesen. Anafylaktoide reaktioner, såsom anafylaktisk shock kan være fatale (se pkt. 4.3).

Astma

Hos patienter med astma, sæsonbetinget allergisk rinit, hævelse af næseslimhinden (nasale polypper), kronisk obstruktiv lungesygdom eller kroniske infektioner i luftvejene (især hvis forbundet med allergisk rinitis-lignende symptomer), er reaktioner på NSAID-præparater som forværring af astma (såkaldt intolerans over for analgetika/analgetika-astma), Quinckes ødem eller urticaria hyppigere end hos andre patienter. Derfor skal særlig forsigtighed udvises hos disse patienter (forberedelse til en akut situation). Dette gælder også for patienter, der er allergiske over for andre substanser, f.eks. med hudreaktioner, pruritus eller urticaria.

Hæmatologisk påvirkning

Ketorolactrometamol hæmmer blodpladeaggregationen, reducerer tromboxankoncentrationen og forlænger blødningstiden. I modsætning til den forlængede effekt af acetylsalicylsyre, ses en normalisering af blodpladefunktionen inden for 24-48 timer efter seponering af Caloket.

Ved anvendelse af Caloket til patienter med koagulationsforstyrrelser skal der udvises stor forsigtighed, og disse patienter skal nøje monitoreres. Selvom undersøgelser ikke har vist signifikant interaktion mellem ketorolactrometamol og warfarin eller heparin, kan samtidig anvendelse af Caloket og behandlinger, som påvirker hæmostasen, herunder terapeutiske doser af antikoagulantia (warfarin), profylaktisk lavdosis heparin (2500-5000 enheder hver 12. time) og dextraner, være forbundet med en øget blødningsrisiko. Ved anvendelse af Caloket til disse patientgrupper skal der udvises stor forsigtighed, og patienterne skal nøje monitoreres (se pkt. 4.5).

Efter markedsføring er der, i forbindelse med postoperativ anvendelse af Caloket injektions-/infusionsvæske, opløsning, rapporteret om postoperative hæmatomer og andre tegn på sår. Lægen bør være opmærksom på den potentielle risiko for blødning, i tilfælde hvor hæmostase er kritisk, men ikke begrænset til, fjernelse af prostata, fjernelse af mandler samt kosmetisk kirurgi (se pkt. 4.3).

Methotrexat

Forsigtighed anbefales, når Caloket administreres samtidig med methotrexat, da det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmende præparater reducerer methotrexatclearance, og dermed muligvis øger methotrexattoksicitet.

Misbrug/Afhængighed

Caloket har ingen vanedannende egenskaber. Der er ikke observeret abstinenssymptomer efter pludselig seponering af Caloket.

Medicinoverforbrugshovedpine

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin, kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpine­behandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig

anvendelse af smertestillende medicin.

Information om indholdsstofferne

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 96 mg alkohol (ethanol) pr. ampul (1 ml), svarende til

96 mg/ml. Mængden i 1 ml af dette lægemiddel svarer til 3 ml øl eller 1 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksen og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antikoagulantia

NSAID-præparater kan øge effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4).

Selvom studier ikke har vist signifikant interaktion mellem Caloket og warfarin eller heparin, kan samtidig anvendelse af Caloket og behandlinger som påvirker hæmostasen, herunder terapeutiske doser af antikoagulantia (warfarin), profylaktisk lavdosis-heparin (2500-5000 enheder hver 12. time) og dextraner, være forbundet med øget blødning

(se pkt. 4.4).

Blodpladehæmmende lægemidler og selektive serotoningenoptagelsehæmmere (SSRI)

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Andre NSAID-præparater

Patienter i samtidig behandling med acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater kan have større risiko for alvorlige NSAID relaterede bivirkninger (se pkt. 4.3).

Kortikosteroider

Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

Diuretika

Caloket, injektions-/infusionsvæske, opløsning reducerer den diuretiske effekt af furosemid med ca. 20 % hos normovolæmiske, raske patienter. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med ukompenseret hjertesygdom.

ACE hæmmere

NSAID-præparater kan reducere virkningen af diuretika og antihypertensiva. Risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, kan være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede eller ældre patienter), når ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-antagonister kombineres med NSAID-præparater. Kombinationen skal derfor administreres med forsigtighed, specielt hos ældre patienter. Patienter skal være adækvat titrerede og det skal overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af kombinationsbehandling og periodisk derefter.

Smertebehandling

Det er påvist at Caloket, i forbindelse med postoperativ smertebehandling, reducerer behovet for samtidig smertelindring.

Probenecid

Probenecid er kontraindiceret ved samtidig indgift af Caloket. Ved denne kombination er der rapporteret om ændringer i farmakokinetikken: Nedsat plasma-clearance og fordelingsvolumen af ketorolactrometamol samt forøgelse af plasmakoncentration og halveringstid af ketorolactrometamol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin er kontraindiceret ved samtidig indgift af Caloket, da der er set forhøjet blødningstendens (se pkt. 4.3).

Lithium

For visse prostaglandinsyntesehæmmere er renal lithiumclearance blevet rapporteret med en deraf følgende forhøjet lithiumkoncentration i plasma. Tilfælde med forhøjede lithiumkoncentrationer i plasma er rapporteret i forbindelse med behandling med Caloket.

Methotrexat

Forsigtighed anbefales, når ketorolactrometamol administreres samtidig med methotrexat, da det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmere reducerer methotrexatclearance, og dermed øger methotrexattoksicitet (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ketorolactrometamol påvirker ikke proteinbindingen af digoxin. In-vitro studier indikerer, at bindingen af ketorolactrometamol ved terapeutisk niveau af salicylat (300 µg/ml), blev reduceret fra ca. 99,2 til 97,5 %. Dette svarer til en potentiel fordobling i plasmakoncentrationerne for ubundet ketorolactrometamol.

Terapeutiske koncentrationer af digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin og tolbutamid påvirker ikke proteinbindingen af ketorolactrometamol.

Ethanol

Hvis der gives en dosis på 90 mg til en voksen, på 70 kg, resulterer det i en eksponering af ethanol på 4,1 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på cirka 0,7 mg/100 ml.

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca.

50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder fx propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumelering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt som i.v. infusion over 24 timer, kan alkoholens virkning være reduceret.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Caloket er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, veer og fødsel og under amning (se pkt. 4.3).

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryo/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort, medfødte misdannelser i hjertet samt gastroschisis ved brug af prostaglandin­syntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra mindre end 1 % og op til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med dosis og behandlingsvarighed. I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-fosterdød.

Endvidere er der fundet en øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som har fået en prostaglandinsyntesehæmmer under den organogenetiske periode.

Ca. 10 % af ketorolac dosis passerer placenta. Medmindre det er strengt nødvendigt, bør ketorolac ikke anvendes under første og andet trimester.

Hvis ketorolac anvendes af en kvinde, som forsøger at blive gravid eller er i første eller andet trimester af graviditeten, skal dosis og behandlingens varighed være så lav og kort som muligt.

Administration af prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

* + Kardiopulmonær toksicitet (med for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
	+ Renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

Og ved graviditetens slutning kan nedenstående påvirkninger ses hos moderen og det nyfødte barn:

* + Mulig forlænget blødningstid, som følge af en nedsat aggregationsevne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
	+ Hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket resulterer i for sen eller forlænget fødsel,

Som følge heraf, er ketorolac kontraindiceret under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3).

Fødsel

Ketorolac er kontraindiceret under fødsel (se pkt. 4.3) da den prostaglandin-syntesehæmmende effekt kan påvirke den føtale cirkulation negativt, samt hæmme livmoderkontraktioner. Dette kan resultere i en for sen/forlænget fødsel, og dermed øge risikoen for blødning fra livmoderen.

Amning

Det er påvist, at ketorolac og dets metabolitter passerer over i mælk hos dyr.

Ketorolac er påvist i human mælk ved lave koncentrationer og er derfor kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Som med andre lægemidler der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin-syntesen, kan ketorolac nedsætte fertiliteten og anbefales derfor ikke til kvinder som forsøger at blive gravide. Seponering af behandling bør overvejes hos kvinder der har svært ved at blive gravide eller er under undersøgelse for infertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Caloket påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af bivirkninger som synsforstyrrelser, sløvhed, svimmelhed, træthed eller depression. Patienter som oplever disse bivirkninger, skal være påpasselige ved aktiviteter, som kræver patientens fulde opmærksomhed og agtpågivenhed.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt ulcus, peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning kan opstå og kan være fatalt, især hos ældre (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diarré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerativ stomatit, eksacerbation af colitis og Crohn's sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration. Sjældnere har gastritis været observeret.

Bivirkningerne, som er set hos patienter behandlet med Caloket, fremgår af nedenstående tabel og er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning(er)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** Meget sjælden | Aseptisk meningitis. |
| **Blod og lymfesystem** Sjælden | Trombocytopeni. |
| **Immunsystemet**SjældenMeget sjælden | Anafylaktiske reaktioner som bronkospasme, larynxødem, rødmen og hududslæt.Anafylaksi, anafylaktoide reaktioner1*.* |
| **Metabolisme og ernæring** Meget sjælden | Anoreksi, hyperkaliæmi, hyponatriæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser**AlmindeligIkke almindeligSjældenMeget sjælden  | Døsighed.Abnorm tankevirksomhed, depression, eufori, koncentrationsbesvær, insomnia, nervøsitet.Livlige drømme eller mareridt, hallucinationer.Angst, psykotiske reaktioner. |
| **Nervesystemet** AlmindeligIkke almindeligSjælden | Hovedpine, svimmelhed.Paræstesi, smagsforstyrrelser.Krampe, hyperkinesi. |
| **Øjne**Ikke almindelig | Sløret syn |
| **Øre og labyrint**SjældenMeget sjælden | Nedsat hørelse.Tinitus, vertigo. |
| **Hjerte**SjældenMeget sjælden | Hjerteinsufficiens, hjertesvigt.Palpitationer, bradykardi. |
| **Vaskulære sygdomme** SjældenMeget sjældenIkke kendt | Hypertension, hypotension, postoperativ sårblødning2. Hæmatom, arteriel trombose som f.eks. myokardieinfarkt (se pkt. 4.4).Rødmen, bleghed. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** Ikke almindeligSjælden | Astma, dyspnø, epistaxis.Lungeødem. |
| **Mave-tarm-kanalen** AlmindeligIkke almindelig Sjælden Meget sjælden | Kvalme, dyspepsi, abdominalsmerter, diarré.Melæna, opkastning, stomatit, ulcus, obstipation, flatulens, rektalblødning, gastrit, ulcerativ stomatit, mundtørhed.Gastrointestinal blødning eller perforation3, hæmatemese, forværring af ulcerøs colit og Crohns sygdom.Opstød, øsofagit, gastrointestinal ulceration, pancreatit, mæthedsfornemmelse, peptisk ulcus. |
| **Lever og galdeveje**Meget sjælden  | Hepatitis, kolestatisk ikterus, leversvigt. |
| **Hud og subkutane væv** Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden  | Svedudbrud.Kløe, urticaria, rødmen, purpura.Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, maculo-papuløst udslæt.Angioødem, bulløse reaktioner. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** Ikke almindelig  | Myalgi. |
| **Nyrer og urinveje** Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt | Øget miktionsfrekvens, oliguri, urinretention.Akut nyresvigt4, interstitiel nephritis, nefrotisk syndrom, rygsmerter (med eller uden hæmaturi og/eller azotæmi).Hæmolytisk uræmisk syndrom.Nedsat nyrefunktion med f.eks. natrium- og kaliumforstyrrelse*.* |
| **Det reproduktive system og mammae**Sjælden  | Kvinder: Infertilitet. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Almindelig Ikke almindelig Meget sjælden  | Ødem.Asteni, stærk tørst.Reaktioner på injektionsstedet, feber, brystsmerter. |
| **Undersøgelser** Meget sjælden Ikke kendt | Forlænget blødningstid, forhøjet serum-urinstof og serum-kreatinin, forhøjede transaminaseværdier som ALAT og ASAT, unormale leverfunktionstests.Vægtstigning. |

1 Anafylaktoide reaktioner som anafylaksi kan have dødelig udgang.

2 Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arteriel trombose (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af cox-hæmmere og visse typer NSAID-præparater. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling. Selv om det ikke er dokumenteret at Caloket øger antallet af tromboser, såsom myokardieinfarkt, er der ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko ved ketorolactrometamol (se pkt. 4.4).

3 Gastrointestinal blødning eller perforation kan have dødelig udgang, især hos ældre (se pkt. 4.4).

4 Eksempler på nyresygdomme, som kan sættes i forbindelse med anvendelsen af Caloket eller andre lægemidler, og som hæmmer prostaglandinsyntesen: Interstiel nefrit, nefrotisk syndrom, glomerulær nefrit, renal papillær nekrose. Andre nyresygdomme kan ligeledes opstå.

5 Tegn på nedsat nyrefunktion som f.eks. forhøjet kreatinin og kalium kan opstå efter en i.v. dosis ketorolactrometamol ligesom for andre hæmmere af prostaglandinsyntesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Enkelt-overdoser af Caloket har været forbundet med abdominalsmerter, kvalme, opkastning, hyperventilation, peptisk ulcus og/eller erosiv gastrit og nyredysfunktion, som er normaliseret efter seponering.

Der kan forekomme gastrointestinal blødning. Hypertension, akut nyresvigt, respiratorisk depression og koma kan forekomme efter administration af NSAID-præparater, men det forekommer sjældent.

Anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret ved terapeutiske doser af NSAID-præparater og kan forekomme efter overdosering.

Behandling

Patienter bør behandles med symptomatisk og understøttende behandling efter en overdosering med NSAID-præparater. Der er ingen specifik antidot.

Ketorolactrometamol fjernes ikke signifikant fra blodet.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID), ATC-kode: M01AB15.

Caloket er et potent analgetisk stof tilhørende den non-steroide antiinflammatoriske gruppe (NSAID) med analgetiske, antiinflammatoriske og antipyretiske effekter. Caloket hæmmer cyclooxygenase enzym-systemet og dermed prostaglandinsyntesen.

Prostaglandiner er involverede i ovulation, og anvendelse af prostaglandin­syntese­hæmmere kan derfor påvirke kvindelig fertilitet (se pkt. 4.6).

Caloket er en racemisk blanding af [-] S- og [+] R-enantiomerer, hvor S-formen har analgetisk aktivitet. Caloket har ingen væsentlige CNS-effekter hos dyr og har ikke sedative eller anxiolytiske egenskaber.

Caloket er ikke et opioid og har ikke nogen kendt effekt på de centrale opioid-receptorer. Caloket påvirker ikke respirationen og forværrer ikke en opioid-relateret respiratorisk hæmning eller sedation.

Efter i.m. bolusadministration af Caloket begynder den smertestillende virkning efter ca. 30 minutter, med maksimal effekt 1 – 2 timer efter administration. Den smertestillende virkning varer som regel 4 – 6 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*I.m. administration*

Ketorolactrometamol absorberes hurtigt efter i.m. administration hos unge, raske, frivillige, med en gennemsnitlig peak plasmakoncentration på 2,2-3,0 µg/ml ca. 50 minutter efter en enkelt 30 mg dosis.

*I.v. bolus administration*

I.v. administration af en enkelt 10 mg dosis ketorolactrometamol til unge, raske, voksne frivillige, resulterer i en gennemsnitlig peak plasmakoncentration på 2,4 µg/ml ca. 5,4 minutter efter dosering.

*I.v. infusion*

Hos unge, raske, voksne frivillige ses en gennemsnitlig peak plasmakoncentration ca. 5 minutter efter en initial loadingdosis på 30 mg i.v. er gennemført, og kontinuerlig infusion med 5 mg/time herefter vedligeholder plasmakoncentrationen på samme niveau, som det der opnås efter i.m. administration af enkeltdoser på 30 mg hver 6. time.

Fordeling

Ketorolactrometamols farmakokinetik hos unge, raske, voksne frivillige er lineær efter enkelt eller multipel i.m. eller i.v. dosering. Steady-state plasmakoncentrationer opnås efter den 4. dosis, når Caloket administreres som intravenøs bolus hver 6. time til unge, raske, voksne frivillige.

Mere end 99 % af ketorolactrometamol i plasma er proteinbundet, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 0,15 l/kg efter i.v. og i.m. administration af 10 mg givet som enkeltdosis til unge, raske, voksne frivillige. Plasmaproteinbindingen er uafhængig af koncentrationen. Da ketorolactrometamol er et højpotent stof og kun findes i lave koncentrationer i plasma, forventes der ikke nogen væsentlig displacering af andre proteinbundne stoffer.

Stort set alt stofrelateret materiale, som cirkulerer i plasma, findes som ketorolactrometamol (96 %) eller det farmakologisk inaktive p-hydroxyketorolac.

Ketorolactrometamol passerer placenta svarende til en mængde på ca. 10 %. Ketorolactrometamol er påvist i human mælk ved lave koncentrationer (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Ketorolactrometamol metaboliseres overvejende i leveren. Den væsentligste humane metaboliseringsvej er glucoronsyrekonjugering. P-hydroxylering er en anden mindre metaboliseringsvej.

Elimination

Den primære udskillelse af ketorolactrometamol og dets metabolitter sker overvejende renalt. Omtrent 92 % af den indgivne dosis findes i urinen, ca. 40 % som metabolitter og 60 % som uændret ketorolactrometamol. Ca. 6 % af dosis udskilles i fæces.

Den terminale plasma-halveringstid er i gennemsnit 5,3 timer, varierende fra 2,4 – 9,2 timer, og den totale plasmaclearance er gennemsnitlig 0,023 l/t/kg hos unge, raske patienter.

*Ældre (≥65 år)*

Hos ældre er den terminale plasma-halveringstid forlænget i forhold til yngre, raske frivillige, til gennemsnitlig 7 timer, varierende fra 4,3 – 8,6 timer. Total plasmaclearance kan blive reduceret til gennemsnitlig 0,019 l/t/kg i forhold til unge, raske frivillige (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Udskillelse af ketorolactrometamol er formindsket hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket viser sig ved en forlænget plasma-halveringstid og nedsat total plasmaclearance sammenlignet med unge, raske frivillige. Nedsættelsen af udskillelseshastigheden svarer til graden af nyresvækkelse, undtagen for patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvor plasmaclearance for ketorolactrometamol er højere, end hvad der kan forventes ud fra nyrefunktions-nedsættelsen alene (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion udviser ikke klinisk signifikante ændringer i ketorolactrometamols farmakokinetik, på trods af at der ses en statistisk signifikant forlængelse af Tmax og af den terminale plasmahalveringstid i forhold til unge, raske frivillige.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksologiske reproduktionsstudier har vist, at administrering af prostaglandin-syntesehæmmere forøgede tab af pre- og postimplantater samt embryo/føtal død. Hos dyr administreret med prostaglandin-syntesehæmmere under organogenese er der også rapporteret om en øget forekomst af en række misdannelser, inklusiv kardiovaskulær misdannelse.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet ampul: 3 år.

Efter åbning: Anvendes straks.

Stabilitet af den fortyndede opløsning for infusion: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 72 timer ved rumtemperatur (< 30 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitution er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet ampul

Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperaturbetingelser.

Ampullen opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klare, farveløse glasampuller (Type I) placeret i en plastik (PVC) bakke med ydre karton.

Pakningsstørrelse: 6 × 1 ml

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det færdige produkt kan opløses med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning, 50 mg/ml (5 %) glukose opløsning, Ringer opløsning, Ringer laktat opløsning eller 50 mg/ml (5 %) dextrose i salin-opløsning til en endelig koncentration på 0,6 mg/ml.

Hvis den ønskede koncentration er 0.6 mg/ml

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Volumen af Caloket 30 mg/ml****injektions-/infusionsvæske, opløsning** | **Volumen af diluent** | **Total volumen af 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 |

Opløsningen blandes ved forsigtig omrystning.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder gør det muligt. Hvis der identificeres partikler eller misfarvning skal opløsningen kasseres.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

63084

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. oktober 2024