

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Caloket 30 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg ketorolaktrometamol.

1 ampulle inneholder 1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hjelpestoffer med kjent effekt: natrium (1,9 mg/ml), etanol (96 mg/ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

pH: 6,9–7,9.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Korttidsbehandling av moderat til alvorlig, akutt postoperativ smerte.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes på sykehus. Behandlingsvarighet bør ikke overskride to dager.

#### Voksne

Initialdose: 10 mg intramuskulært eller intravenøst, etterfulgt av 10–30 mg hver 4.–6. time ved behov.

Laveste effektive dose skal benyttes. Døgndosen må ikke overskride 90 mg. For eldre pasienter er maksimal døgndose 60 mg.

Den totale behandlingsvarigheten med flere intramuskulære eller intravenøse bolusdoser med Caloket bør ikke overskride to dager. Behandling med intravenøs infusjon av Caloket skal skje over maksimalt 24 timer.

Injeksjonstiden for intravenøs bolusdose med Caloket bør være minst 15 sekunder.

Intramuskulær administrering skal gjøres langsomt og dosen skal settes dypt i muskelen.

Symptomer skal behandles så raskt som mulig og med så lav dose som mulig for å redusere bivirkningene av Caloket (se pkt. 4.4).

#### Pediatrisk populasjon

Caloket skal ikke brukes til barn under 16 år, da det finnes begrensede data for sikkerhet og effekt.

#### Eldre (≥65 år)

Terminal halveringstid for ketorolaktrometamol i plasma er forlenget hos eldre pasienter, og plasmaclearance kan være redusert sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter er mer følsomme for NSAID-preparater og mer eksponert for bivirkninger. Det bør utvises ekstra forsiktighet og dosen bør reduseres ved behandling av disse pasientene. Det anbefales å bruke laveste mulige dose

og døgndosen må ikke overskride 60 mg. Kontinuerlig intravenøs infusjon er ikke anbefalt til eldre pasienter på grunn av begrenset erfaring.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Caloket er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 442 mikromol/l) (se pkt. 4.3). Caloket skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin 170–442 mikromol/l). Dosen bør reduseres ved behandling av pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, og nyrefunksjonen hos disse pasientene skal overvåkes nøye. Det anbefales at initialdose og vedlikeholdsdose (se pkt. 4.2) halveres, og den totale dosen bør ikke overskride 60 mg.

Kontinuerlig intravenøs infusjon er ikke anbefalt til pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av begrenset erfaring. Dialyse fører ikke til signifikant fjerning av ketorolaktrometamol i blodet.

For instruksjoner om fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Caloket er kontraindisert i følgende tilfeller:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor andre NSAID-preparater.
- Tidligere gastrointestinal blødning eller perforasjon i forbindelse med NSAID-behandling.
- Aktivt magesår eller tidligere forekomst av gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.4).
- Alvorlig trombocytopeni.
- Som ved andre NSAID-behandlinger er Caloket kontraindisert hos pasienter som får allergiske reaksjoner, som for eksempel astma, urtikaria eller akutt rhinitt ved inntak av acetylsalisylsyre eller andre prostaglandinsyntesehemmere (NSAID-er). Det er observert alvorlige anafylaksilignende reaksjoner hos denne pasientgruppen.
- Barn under 16 år.
- Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 442 mikromol) eller hos pasienter med risiko for nyresvikt på grunn av hypovolemi eller dehydrering.
- Smerteprofylakse før og under operasjon på grunn av hemming av blodplateaggregering og dermed økt risiko for blødning.
- Pasienter med økt risiko blødningsrisiko, pasienter som har gjennomgått operasjon med høy blødningsrisiko eller ved mistenkt eller bekreftet cerebrovaskulær blødning.
- Økt blødningstendens.
- Pasienter som får full antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.4).
- Epidural eller intratekal administrasjon på grunn av etanolinnholdet i Caloket.
- Bronkospasme.
- Full eller delvis nasalstenose på grunn av polypper.
- Samtidig behandling med litium.
- Samtidig bruk av acetylsalisylsyre eller annen NSAID-behandling.
- Samtidig inntak av pentoksyfyllin.
- Samtidig inntak av probenecid.
- Svangerskapets tredje trimester, forløsning og fødsel (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Epidemiologiske studier tyder på at Caloket kan være forbundet med høy risiko for alvorlig gastrointestinal toksisitet sammenlignet med andre NSAID-er. Dette gjelder spesielt ved bruk utenfor de terapeutiske indikasjonene eller ved langtidsbehandling (se pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

Bivirkninger kan begrenses ved å bruke laveste effektive dose i kortest mulig tid for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.2 og nedenfor stående avsnitt om gastrointestinal og kardiovaskulær risiko).

Samtidig bruk av NSAIDer, inkludert selektive cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere, bør unngås på grunn av manglende evidens for synergistisk nytteeffekt samt på grunn av risikoen for økning i ytterligere bivirkninger.

Som ved bruk av andre NSAIDer kan det i sjeldne tilfeller forekomme allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, uten tidligere eksponering for ketorolaktrometamol.

#### Eldre

Eldre opplever oftere bivirkninger ved bruk av NSAIDer, spesielt gastrointestinal blødning og perforasjon, som kan være fatal (se pkt. 4.2).

Hos eldre pasienter kan terminal halveringstid i plasma være forlenget, og plasmaclearance kan være redusert. Det anbefales derfor å bruke laveste effektive dose.

#### Gastrointestinale effekter

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner, som kan være fatale, er rapportert ved behandling med ketorolaktrometamol eller andre NSAIDer. Disse effektene kan oppstå når som helst under behandlingen, med eller uten tidligere symptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale sykdommer.

Svekkede pasienter virker å tolerere gastrointestinale sår eller blødning dårligere enn andre pasienter. De fleste fatale tilfellene av gastrointestinal blødning i forbindelse med bruk av NSAIDer forekommer hos eldre/svekkede pasienter.

Risikoen for gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner øker med høyere doser av NSAIDer, inkludert Caloket, hos pasienter med tidligere sår (særlig ved samtidig blødning eller perforasjon) (se pkt. 4.3) og hos eldre. Disse pasientene bør innlede behandling med lavest mulig dose.

Som ved andre NSAIDer øker hyppigheten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale komplikasjoner med høyere doser og lengre behandlingsvarighet. Risikoen for klinisk alvorlig gastrointestinal blødning er på samme måte doseavhengig. Dette gjelder spesielt for eldre pasienter som får en gjennomsnittlig døgndose med Caloket på mer enn 60 mg/dag.

Tidligere magesår øker risikoen for å utvikle alvorlige gastrointestinale komplikasjoner under behandlingen med ketorolaktrometamol.

Kombinasjonsbehandling med slimhinnebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos ovennevnte pasienter og til pasienter med behov for samtidig behandling med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenfor og pkt. 4.5).

NSAIDs, inkludert ketorolak, kan være forbundet med økt risiko for gastrointestinal anastomoselekkasje. Nøye medisinsk overvåking og forsiktighet anbefales ved bruk av ketorolak etter mage-tarmkirurgi.

Pasienter, særlig eldre med tidligere gastrointestinal toksisitet, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (særlig gastrointestinal blødning), spesielt under oppstart av behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig bruker legemidler som øker risikoen for gastrointestinale sår eller blødninger, som for eksempel orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller platehemmende legemidler som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere gastrointestinale sykdommer (særlig ulcerøs kolitt og Crohns sykdom), da behandling med NSAIDer kan forverre disse tilstandene.

Hvis det oppstår gastrointestinale blødninger eller sår hos pasienter som får Caloket, skal behandlingen avsluttes.

### Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Pasienter med hypertensjon og/eller tidligere lett til moderat hjertesvikt skal overvåkes og gis veiledning, fordi det er rapportert om væskeretensjon og ødem i forbindelse med behandling med NSAIDer.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av cox-hemmere og visse NSAIDer kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardinfarkt og slag). Risikoen øker ved høye doser og ved langtidsbehandling. Selv om det ikke er dokumentert at Caloket øker antallet tromboser, som f.eks. myokardinfarkt, finnes det ikke tilstrekkelige data til å utelukke en slik risiko.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom skal bare behandles med Caloket etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus og røyking).

Det er rapportert om væskeretensjon, hypertensjon og perifert ødem i forbindelse med bruk av Caloket, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med ukompensert hjertesykdom, hypertensjon eller lignende tilstander.

### Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som kan være fatale, herunder eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er i sjeldne tilfeller rapportert i forbindelse med bruk av NSAIDer (se pkt. 4.8). Risikoen for disse reaksjonene virker å være høyest i starten av behandlingen, og de fleste hudreaksjoner oppstår i løpet av den første behandlingsmåned.

Behandling med Caloket skal avbrytes umiddelbart ved symptomer som for eksempel utslett, slimhinnelesjoner og overfølsomhetsreaksjoner.

### Fertilitet

Som med alle legemidler som hemmer cyklooksygenasen/prostaglandinsyntesen, kan Caloket redusere fertiliteten og skal derfor ikke brukes hos kvinner som forsøker å bli gravide. For kvinner som har problemer med å bli gravide eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ketorolaktrometamol vurderes.

### Effekter på leveren

Nøye klinisk overvåking er nødvendig ved forskriving av Caloket til pasienter med nedsatt leverfunksjon da tilstanden deres kan forverres.

Som med andre NSAIDer kan én eller flere leverfunksjonsverdier øke. Ved langtidsbehandling med Caloket er regelmessig overvåking av leverfunksjonen indisert. Hvis unormale leververdier vedvarer eller forverres, hvis kliniske tegn eller symptomer på leversykdom utvikles, eller hvis andre manifestasjoner forekommer (f.eks. eosinofili og utslett), bør Caloket seponeres.

Hepatitt kan forekomme uten prodromale symptomer.

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av Caloket hos pasienter med hepatisk porfyri, da det kan utløse et anfall.

### Effekter på nyrene

Som med andre NSAIDer skal Caloket brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller tidligere nyresykdom, på grunn av legemidlets prostaglandinhemmende effekt. Det skal utvises forsiktighet da nyretoksisitet er observert ved bruk av Caloket og andre NSAIDer hos pasienter med lidelser som fører til en reduksjon i blodvolum og/eller redusert blodstrøm i nyrene. Prostaglandinsyntesen i nyrene bidrar til å opprettholde renal perfusjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller tidligere nyresykdom kan behandling med Caloket eller andre NSAIDer forårsake en doseavhengig hemming av prostaglandinsyntese i nyrene som fører til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt. Pasienter med størst risiko for denne reaksjonen er pasienter med nedsatt nyrefunksjon,

hypovolemi, hjertesvikt, leversykdom, pasienter som tar diuretika og eldre (se pkt. 4.3). Når behandlingen avsluttes, vil nyrefunksjonen vanligvis gå tilbake til samme nivå som før behandlingen.

Alle NSAID-er kan forårsake nefropati. Hos pasienter med risikofaktorer (hypovolemi eller andre ustabile hemodynamiske tilstander), har Caloket administrert parenteralt blitt assosiert med akutt nyresvikt, inkludert økt serumkreatinin, urinnitrogen og kalium (med eller uten redusert utskillelse av urin). Disse endringene var vanligvis reversible og nyrefunksjonen ble som regel gjenopprettet 1 uke etter seponering av Caloket-behandling.

NSAID-er kan hemme den diuretiske effekten og øke den kaliumsparende effekten av diuretika, noe som gjør det nødvendig å kontrollere serumkaliumnivået.

#### Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner, inkludert, men ikke begrenset til anafylaksi, bronkospasme, rødme, utslett, hypotensjon, laryngealt ødem og angioødem, kan forekomme hos pasienter med eller uten tidligere overfølsomhet overfor acetylsalisylsyre, andre NSAID-er eller Caloket. Slike reaksjoner kan også forekomme hos pasienter med tidligere angioødem, bronkospasme (f.eks. astma) eller nesepolypper. Anafylaktoide reaksjoner, f.eks. anafylaktisk sjokk kan være fatale (se pkt. 4.3).

#### Astma

Hos pasienter med astma, sesongbettinget allergisk rhinitt (høysnue), nesepolypper (hevelse i slimhinnen i nesen), kronisk obstruktiv lungesykdom eller kroniske infeksjoner i luftveiene (spesielt ved høysnue-lignende symptomer) oppstår reaksjoner på NSAID-er som f.eks. forverret astma (såkalt intoleranse overfor analgetika / analgetisk astma), Quinckes ødem eller urtikaria oftere enn hos andre pasienter. Det skal derfor utvises særlig forsiktighet hos disse pasientene (forberedelse på akutte situasjoner). Dette gjelder også pasienter som er allergiske overfor andre ssustanser, f.eks. ved hudreaksjoner, pruritus eller urtikaria.

#### Hematologiske effekter

Ketorolaktrometamol hemmer blodplateaggregering, reduserer tromboksankonsentrasjon og forlenger blødningstiden. I motsetning til den langsiktige effekten av acetylsalisylsyre kan en normalisering av blodplatefunksjon observeres innen 24–48 timer etter at behandling med Caloket er avsluttet.

Det bør utvises særlig forsiktighet når Caloket brukes hos pasienter med koaguleringssykdommer, og disse pasientene bør overvåkes nøye. Selv om studier ikke indikerer en signifikant interaksjon mellom ketorolaktrometamol og warfarin eller heparin, kan samtidig bruk av Caloket og legemidler som påvirker hemostasen, inkludert antikoagulantia (warfarin) i terapeutiske doser, profylakse med lavdose heparin (2500–5000 enheter hver 12. time) og dekstraner, være forbundet med økt blødningsrisiko. Det bør utvises særlig forsiktighet ved administrasjon av Caloket til disse pasientgruppene, og pasientene bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av postoperative bloduttredelser og andre tegn på sår knyttet til postoperativ bruk av Caloket injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Leger bør være oppmerksomme på den potensielle blødningsrisikoen i tilfeller der hemostase er avgjørende, inkludert, men ikke begrenset til, prostatareseksjon, tonsillektomi eller kosmetisk kirurgi (se pkt. 4.3).

#### Metotreksat

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Caloket og metotreksat, fordi visse prostaglandinsyntesehemmere er rapportert å redusere clearance av metotreksat, og dermed øke toksisiteten av metotreksat.

#### Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Caloket er ikke avhengighetsskapende. Ingen abstinenssymptomer er observert etter brå seponering av Caloket.

#### Medikamentoverforbruks-hodepine

Ved langsiktig bruk av hvilken som helst type hodepinetabletter, kan hodepinen forverres og opptre hyppigere (medikamentutløst hodepine). Dersom denne tilstanden utvikler seg eller mistenkes, ta kontakt med legen for å avbryte hodepinebehandlingen. Medikamentutløste hodepiner bør mistenkes hos pasienter med hyppige eller daglige hodepineanfall til tross for (eller på grunn av) regelmessig bruk av smertestillende.

#### Informasjon om innholdsstoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 96 mg etanol (alkohol) i hver ampulle (1 ml). Dette tilsvarer 96 mg/ml. Mengden per ml av dette legemidlet tilsvarer 3 ml øl eller 1 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne, og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Yngre barn kan derimot bli påvirket f.eks. kan de føle seg søvnige.

Alkoholen i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du har eller har hatt alkoholproblemer.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Antikoagulantia

NSAID-er kan øke effekten av antikoagulantia, som f.eks. warfarin (se pkt. 4.4).

Selv om studier ikke indikerer en signifikant interaksjon mellom Caloket og warfarin eller heparin, kan samtidig bruk av Caloket og legemidler som påvirker hemostasen, inkludert antikoagulantia (warfarin) i terapeutiske doser, profylakse med lavdose heparin (2500–5000 enheter hver 12. time) og dekstraner, være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

#### Platehemmende legemidler og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er):

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

#### Andre NSAID-er

Pasienter som får samtidig behandling med acetylsalisylsyre eller andre NSAID-er, har større risiko for å få alvorlige NSAID-relaterte bivirkninger (se pkt. 4.3).

#### Kortikosteroider

Økt risiko for gastrointestinale sår eller blødninger (se pkt. 4.4).

#### Diuretika

Caloket injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning reduserer den diuretiske effekten av furosemid med omtrent 20 % hos normovolemiske, friske pasienter. Det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med ukompensert hjertesykdom.

#### ACE-hemmere

NSAID-er kan redusere effekten av diuretika og antihypertensive legemidler. Risikoen for akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel, kan være økt hos enkelte pasienter med kompromittert nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte eller eldre pasienter) når ACE-hemmere og/eller angiotensin-II-antagonister kombineres med NSAID-er. Kombinasjonen bør derfor administreres med forsiktighet, spesielt til eldre pasienter. Doseringen skal være tilstrekkelig titrert, og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes etter oppstart av kombinasjonsbehandling og deretter jevnlig.

#### Smertebehandling

Det er vist at Caloket reduserer behovet for samtidig bruk av analgetika ved postoperativ smertebehandling.

#### Probenecid

Probenecid er kontraindisert som samtidig behandling med Caloket. Det er rapportert om endringer i farmakokinetikken i forbindelse med denne kombinasjonen: redusert plasmaclearance og distribusjonsvolum av ketorolaktrometamol, i tillegg til økt plasmakonsentrasjon og halveringstid for ketorolaktrometamol (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Pentoksifyllin

Pentoksifyllin er kontraindisert som samtidig behandling med Caloket da det er observert økte blødningstendenser (se pkt. 4.3).

#### Litium

For visse prostaglandinsyntesehemmere er det rapportert om renal clearance av litium med økt litiumkonsentrasjon i plasma. Tilfeller av økte litiumkonsentrasjoner i plasma er rapportert i forbindelse med behandling med Caloket.

#### Metotreksat

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ketorolaktrometamol og metotreksat, fordi visse prostaglandinsyntesehemmere er rapportert å redusere clearance av metotreksat, og dermed øke toksisiteten av metotreksat (se pkt. 4.4).

#### Digoksin

Ketorolaktrometamol påvirker ikke digoksins proteinbinding. *In vitro*-studier indikerer at bindingen av ketorolaktrometamol ved terapeutisk nivå av salisylat (300 µg/ml) ble redusert fra omtrent 99,2 til 97,5 %. Dette tilsvarer en potensiell dobling av plasmakonsentrasjonen av ubundet ketorolaktrometamol.

Terapeutiske konsentrasjoner av digoksin, warfarin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, paracetamol, fenytoin og tolbutamid påvirker ikke ketorolaktrometamols proteinbinding.

#### Etanol

En dose på 90 mg av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg, vil medføre en eksponering av etanol på 4,1 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 0,7 mg / 100 ml.

Til sammenligning vil en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl, sannsynligvis ha en alkoholkonsentrasjon i blodet på ca. 50 mg / 100 mg.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol, kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Siden dette legemidlet kan gis langsomt som en intravenøs infusjon over 24 timer, kan effekten av alkohol reduseres.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Caloket er kontraindisert i tredje trimester av graviditeten, ved forløsning, fødsel og amming (se pkt. 4.3).

#### Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Data fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for spontanabort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulær misdannelse var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Hos dyr har

administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere vist seg å føre til økt forekomst av tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryo-/fosterdødelighet.

I tillegg er det rapportert om økte forekomster av forskjellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer under den organogenetiske perioden.

Omtrent 10 % av ketorolak krysser placenta. Ketorolak skal ikke brukes under første og andre trimester med mindre det er strengt nødvendig. Dersom ketorolak brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første eller andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig.

Ved bruk i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere ha følgende effekter på fosteret:

- kardiopulmonær toksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- nedsatt nyrefunksjon som kan føre til nyresvikt og oligohydramnion

og følgende effekter på moren og det nyfødte barnet i slutten av graviditeten:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av livmorkontraksjoner, som kan føre til forsinket eller forlenget fødsel

Som et resultat av dette er ketorolak derfor kontraindisert under svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.3).

#### *Forløsning og fødsel*

Ketorolak er kontraindisert under forløsning og fødsel (se pkt. 4.3) da den prostaglandinsyntesehemmende effekten av ketorolak kan ha skadelig effekt på føtal sirkulasjon og hemme livmorkontraksjoner, noe som kan føre til forsinket/forlenget fødsel og dermed øke risikoen for livmorblødning.

#### Amming

Ketorolak og dets metabolitter har vist seg å skilles ut i melk hos dyr. Ketorolak er påvist i morsmelk i lave konsentrasjoner og er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Som med andre legemidler som hemmer syklooksigenasen/prostaglandinsyntesen, kan ketorolak redusere fertiliteten og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ketorolak vurderes.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Caloket kan i mindre eller moderat grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, da det kan forekomme bivirkninger som synsforstyrrelser, døsighet, svimmelhet, tretthet eller depresjon. Pasienter som opplever disse bivirkningene, må være forsiktige ved aktiviteter som krever pasientens fulle oppmerksomhet.

### **4.8 Bivirkninger**

De mest vanlige bivirkningene er gastrointestinale sår, magesår, perforasjon eller gastrointestinal blødning. Dette kan være fatalt, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominale smerter, melena hematemese, ulcerøs stomatitt, eksaserbasjon av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) er rapportert etter administrasjon. Gastritt er observert i sjeldne tilfeller.

Bivirkningene observert hos pasienter behandlet med Caloket er listet opp i tabellen nedenfor og er delt inn i ulike kategorier: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

| Organklasser                                                                                      | Bivirkning                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b><br>Svært sjeldne:                                      | Aseptisk meningitt                                                                                                                                                                            |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b><br>Sjeldne                                          | Trombocytopeni                                                                                                                                                                                |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b><br>Sjeldne<br><br>Svært sjeldne                              | Anafylaktiske reaksjoner som bronkospasme, larynxødem, rødme og hudutslett<br><br>Anafylaksoide reaksjoner <sup>1</sup>                                                                       |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b><br>Svært sjeldne                              | Anoreksi, hyperkalsemi, hyponatremi                                                                                                                                                           |
| <b>Psykiatriske lidelser</b><br>Vanlige<br><br>Mindre vanlige<br><br>Sjeldne<br><br>Svært sjeldne | Døsighet<br><br>Unormale tanker, depresjon, eufori, konsentrasjonsproblemer, insomni, nervøsitet<br><br>Livaktige drømmer eller mareritt, hallusinasjoner<br><br>Angst, psykotiske reaksjoner |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b><br>Vanlige<br><br>Mindre vanlige<br><br>Sjeldne                     | Hodepine, vertigo<br><br>Parestesi, smaksforstyrrelser<br><br>Kramper, hyperkinesi                                                                                                            |
| <b>Øyesykdommer</b><br>Mindre vanlige                                                             | Tåkesyn                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b><br>Sjeldne<br><br>Svært sjeldne                                | Nedsatt hørsel<br><br>Tinnitus, vertigo                                                                                                                                                       |
| <b>Hjertesykdommer</b><br>Sjeldne<br><br>Svært sjeldne                                            | Hjerteinsuffisiens, hjertesvikt<br><br>Palpitasjoner, bradykardi                                                                                                                              |
| <b>Karsykdommer</b><br>Sjeldne<br><br>Svært sjeldne<br><br>Ikke kjent                             | Hypertensjon, hypotensjon, postoperativ blødning <sup>2</sup><br><br>Hematom, arteriell trombose, f.eks. myokardinfarkt (se pkt. 4.4)<br><br>Rødme, blekhet                                   |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                                     |                                                                                                                                                                                               |

| <b>Organklasser</b>                                              | <b>Bivirkning</b>                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mindre vanlige                                                   | Astma, dyspné, epistakse                                                                                                                |
| Sjeldne                                                          | Lungeødem                                                                                                                               |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |                                                                                                                                         |
| Vanlige                                                          | Kvalme, dyspepsi, abdominale smerter, diaré                                                                                             |
| Mindre vanlige                                                   | Melena, oppkast, stomatitt, sår, obstipasjon, flatulens, rektal blødning, gastritt, ulcerøs stomatitt, munntørhet                       |
| Sjeldne                                                          | Gastrointestinal blødning eller perforasjon <sup>3</sup> , hematemese, eksaserbasjon av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom                 |
| Svært sjeldne                                                    | Regurgitasjon, øsofagitt, gastrointestinalt sår, pankreatitt, overmetthet, magesår                                                      |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |                                                                                                                                         |
| Svært sjeldne                                                    | Hepatitt, kolestatisk ikterus, leversvikt                                                                                               |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                                                                                                                                         |
| Vanlige                                                          | Svette                                                                                                                                  |
| Mindre vanlige                                                   | Kløe, urtikaria, rødme, purpura                                                                                                         |
| Sjeldne                                                          | Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt, makulo-papulært utslett                  |
| Svært sjeldne                                                    | Angioødem, bulløse reaksjoner                                                                                                           |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                                                                                                                                         |
| Mindre vanlige                                                   | Myalgi                                                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                                         |
| Mindre vanlige                                                   | Økt vannlatingsfrekvens, oliguri, urinretensjon                                                                                         |
| Sjeldne                                                          | Akutt nyresvikt <sup>4</sup> , interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, rygg smerter (med eller uten hematuri og/eller azotemi)        |
| Svært sjeldne                                                    | Hemolytisk uremisk syndrom                                                                                                              |
| Ikke kjent                                                       | Nedsatt nyrefunksjon med f.eks. natrium- og kaliumforstyrrelser                                                                         |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |                                                                                                                                         |
| Sjeldne                                                          | Kvinner: infertilitet                                                                                                                   |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                                         |
| Vanlige                                                          | Ødem                                                                                                                                    |
| Mindre vanlige                                                   | Asteni, kraftig tørste                                                                                                                  |
| Svært sjeldne                                                    | Reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, brystmerter                                                                                      |
| <b>Undersøkelser</b>                                             |                                                                                                                                         |
| Svært sjeldne                                                    | Forlenget blødningstid, forhøyet serum-urin og serum-kreatinin, økte transaminaseverdier (ALAT og ASAT), unormale leverfunksjonsverdier |

| Organklasser | Bivirkning |
|--------------|------------|
| Ikke kjent   | Vektøkning |

<sup>1</sup>Anafylaktoide reaksjoner som f.eks. anafylaksi, kan være fatale.

<sup>2</sup> Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av cox-hemmere og visse NSAIDer kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardinfarkt og slag). Risikoen er økt ved høye doser og ved langtidsbehandling. Selv om det ikke er dokumentert at Caloket øker antallet tromboser, som f.eks. myokardinfarkt, finnes det ikke tilstrekkelige data til å utelukke en slik risiko ved bruk av ketorolaktrometamol (se pkt. 4.4).

<sup>3</sup>Gastrointestinal blødning eller perforasjon kan ha fatalt utfall, særlig hos eldre (se pkt. 4.4).

<sup>4</sup> Eksempler på nyresykdom, som kan være forbundet med bruk av Caloket eller andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen: Interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, glomerulær nefritt, renal papillær nekrose. Andre nyresykdommer kan også forekomme.

<sup>5</sup> Symptomer på nedsatt nyrefunksjon, f.eks. økt kreatinin og kalium, kan forekomme etter en intravenøs dose med ketorolaktrometamol, i likhet med andre hemmere av prostaglandinsyntese.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Enkeltilfeller av overdosering med Caloket har vært assosiert med abdominal smerte, kvalme, oppkast, hyperventilering, magesår og/eller erosiv gastritt og nedsatt nyrefunksjon. Disse bivirkningene normaliseres etter at behandlingen er seponert.

Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertensjon, akutt nyresvikt, respiratorisk depresjon og koma kan forekomme ved administrasjon av NSAIDer, men forekommer sjelden.

Anafylaktoide reaksjoner er rapportert ved terapeutiske doser av NSAIDer og kan forekomme ved overdosering.

#### Behandling

Pasientene bør behandles med symptomatisk og støttebehandling ved overdosering med NSAIDer. Det finnes ingen spesifikt antidot.

Ketorolaktrometamol fjernes ikke i signifikant grad fra blodet ved dialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske legemidler, ikke-steroider (NSAID), ATC-kode: M01AB15

Caloket er et potent analgetikum, som tilhører en gruppe legemidler kalt ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAIDer). Caloket har analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk effekt. Caloket hemmer syklooksigenase-enzymet og dermed også prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, og bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.6).

Caloket er en racemisk blanding av [-] S og [+] R enantiomere, der S-formen har analgetisk effekt. Caloket har ingen signifikant effekt på sentralnervesystemet hos dyr og har ikke sedative eller anxiolytiske egenskaper.

Caloket er ikke et opioid og har ingen kjent effekt på sentrale opioidreseptorer. Caloket har ingen effekt på respirasjon og forsterker ikke opioidrelatert respirasjonshemming eller sedasjon.

Etter intramuskulær administrasjon av en bolusdose med Caloket inntreffer den analgetiske effekten etter omtrent 30 minutter, og maksimal effekt oppnås 1–2 timer etter administrasjon. Den analgetiske effekten varer vanligvis i 4–6 timer.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### *Intramuskulær administrasjon*

Ketorolaktrometamol blir raskt absorbert etter intramuskulær administrasjon hos unge, friske frivillige, og gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 2,2–3,0 µg/ml oppnås ca. 50 minutter etter en enkeltdose på 30 mg.

#### *Intravenøs bolusadministrasjon*

Intravenøs administrasjon av en enkeltdose på 10 mg ketorolaktrometamol til unge, friske voksne frivillige gir gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 2,4 µg/ml ca. 5,4 minutter etter dosering.

#### *Intravenøs infusjon*

Hos unge, friske voksne frivillige oppnås gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ca. 5 minutter etter at en initialdose på 30 mg intravenøst er fullført, og med en kontinuerlig infusjon på 5 mg/t opprettholdes plasmakonsentrasjonen på samme nivå som ved intramuskulær administrasjon av enkeltdoser på 30 mg ved dosering hver 6. time.

### Distribusjon

Farmakokinetikken for ketorolaktrometamol hos unge, friske voksne frivillige er lineær etter enkelt- eller flerdoser gitt intramuskulært eller intravenøst. Steady-state plasmakonsentrasjoner oppnås etter den fjerde dosen når Caloket gis som en intravenøs bolusdose hver 6. time til unge, friske voksne frivillige.

Mer enn 99 % av ketorolaktrometamol i plasma er proteinbundet, med et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 0,15 l/kg etter intravenøs og intramuskulær administrasjon av 10 mg gitt som en enkeltdose til unge, friske voksne frivillige. Plasmaproteinbinding er uavhengig av konsentrasjonen. Ettersom ketorolak er et svært potent legemiddel og kun gjenfinnes i lave konsentrasjoner i plasma, forventes ingen signifikant fortrengning av andre proteinbundne midler.

Så å si alle legemiddelrelaterte substanser som sirkulerer i plasma gjenfinnes som ketorolaktrometamol (96 %) eller som farmakologisk inaktivt p-hydroksyketorolak.

Ca. 10 % av ketorolaktrometamol krysser placenta. Ketorolaktrometamol er påvist i morsmelk i lave konsentrasjoner (se pkt. 4.6).

### Biotransformasjon

Ketorolaktrometamol metaboliseres hovedsakelig i leveren. Den viktigste humane metabolismemekanisme er konjugering med glukuronsyre. P-hydroksylering er en annen mindre metabolismemekanisme.

### Eliminasjon

Ketorolaktrometamol og dens metabolitter utskilles primært via nyrene. Omtrent 92 % av den administrerte dosen gjenfinnes i urinen, ca. 40 % som metabolitter og 60 % som uendret ketorolaktrometamol. Omtrent 6 % av dosen utskilles i feces.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma er 5,3 timer (i området 2,4 til 9,2 timer), og total plasmaclearance er i gjennomsnitt 0,023 l/t/kg hos unge, friske frivillige.

### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Hos eldre forlenges gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma, sammenlignet med unge, friske frivillige, til ca. 7 timer (i området 4,3 til 8,6 timer). Total plasmaclearance kan være redusert til gjennomsnittlig 0,019 l/t/kg, sammenlignet med unge, friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Eliminasjon av ketorolaktrometamol er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, vist ved forlenget halveringstid i plasma og redusert total plasmaclearance, sammenlignet med unge, friske frivillige. Reduksjonen i utskillelse tilsvarer graden av nedsatt nyrefunksjon, med unntak av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, der plasmaclearance av ketorolaktrometamol er høyere enn det som kan forventes med utgangspunkt i nedsatt nyrefunksjon alene (se pkt. 4.2 og 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke vist noen klinisk signifikante endringer i farmakokinetikken for ketorolaktrometamol, til tross for statistisk signifikant forlenget  $T_{maks}$  og terminal halveringstid i plasma, sammenlignet med unge, friske frivillige.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplanteringsstap og embryonal/føtal død. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulær misdannelse, hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Etanol

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til justering av pH)

Vann til injeksjonsvæske

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet ampulle: 3 år

Etter åpning: Brukes umiddelbart

Stabilitet av den fortynnede infusjonsoppløsningen: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 72 timer ved romtemperatur ( $<30$  °C). Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser for bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Uåpnet ampulle: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klare, fargeløse glassampuller (Type I) festet på et plastbrett (PVC) og pakket i ytteremballasje.

Pakningsstørrelser: 6 x 1 ml

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det ferdige legemidlet kan fortynnes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning, 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning, Ringer-oppløsning, Ringer laktatoppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose i saltvannsoppløsning til en endelig konsentrasjon på 0,6 mg/ml.

### Dersom ønsket konsentrasjon er 0,6 mg/ml:

| Volum av Caloket<br>30 mg/ml<br>injeksjons-<br>/infusjonsvæske,<br>oppløsning | Volum av<br>fortynner | Totalt volum av infusjon |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1 ml (= 30 mg)                                                                | 49 ml                 | 50 ml                    |
| 2 ml (= 60 mg)                                                                | 98 ml                 | 100 ml                   |
| 3 ml (= 90 mg)                                                                | 147 ml                | 150 ml                   |

Oppløsningen skal ristes forsiktig slik at det blandes godt.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering når dette er praktisk mulig. Hvis det identifiseres partikler eller misfarging, skal oppløsningen kasseres.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EQL Pharma AB  
Stortorget 1  
222 23 Lund  
Sverige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12979

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2022

## 10. OPPDATERINGSDATO

19.09.2024