

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketorolac trometamol S.A.L.F. 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Ketorolac trometamol S.A.L.F. injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg ketorolaktrometamol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: etanol, natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs eller litt gul steril løsning, pH 6,9-7,9.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Korttidsbehandling av moderat til alvorlig postoperativ smerte. Akutt ureterstensmerte.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør kun initieres på sykehus. Behandlingsvarighet bør ikke overskride to dager.

##### Moderat til alvorlig postoperativ smerte:

Laveste mulige dose bør administreres.

Dosen bør tilpasses graden av smerte og individuell respons. Vanlig initialdose av Ketorolac trometamol S.A.L.F. er 10 mg intramuskulært eller intravenøst etterfulgt av 10-30 mg hver 4.-6. time ved behov. Den intravenøse injeksjonstiden bør være minst 15 sekunder. Legemidlet kan gis hver 2. time innledningsvis ved behov. Døgndosen må ikke overskride 90 mg.

Pasienter over 65 år og pasienter med nedsatt nyrefunksjon: 10-15 mg hver 4.-6. time.

Maks døgndose til pasienter over 65 år, pasienter med en kroppsvekt under 50 kg og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er 60 mg.

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring (se pkt. 4.4).

##### *Ureterstensmerte:*

30 mg intramuskulært eller intravenøst gitt som en enkeltdose.

Ketorolac bør ikke gis ved kraftig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin >440 mikromol/liter).

For ytterligere smertelindring eller behov for den anxiolytiske og sedative effekten av morfinanalgetika, kan ketorolac kombineres med disse. I så fall bør dosen av morfinanalgetikum reduseres.

##### Nedsatt nyrefunksjon:

Siden ketorolac og dens metabolitter hovedsakelig skilles ut via nyrene, bør pasienter med nedsatt nyrefunksjon overvåkes nøye og dosen justeres deretter. Se pkt. 4.3.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Aktivt magesår eller tidligere gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner.
- Overfølsomhet overfor ketorolak eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- I kombinasjon med andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre.
- Skal ikke gis til pasienter som har fått symptom på anafylaktisk reaksjon, astma, rhinitt eller urticaria ved inntak av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs. Alvorlige anafylaksilignende reaksjoner har vært observert hos slike pasienter.
- Levercirrose.
- Alvorlig hjertesvikt.
- Moderat til alvorlig nyresvikt (serumkreatinin >442 *mikromol*/liter) eller hos pasienter med risiko for nyresvikt på grunn av væskemangel eller dehydrering.
- Graviditetens tredje trimester, forløsning, fødsel (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Som smerteprofylakse før operasjon på grunn av hemming av blodplateaggregering samt under operasjon på grunn av økt risiko for blødning.
- Pasienter med mistenkt eller bekreftet cerebrovaskulær blødning, pasienter som har gjennomgått operasjon med høy blødningsrisiko eller ufullstendig hemostase, og pasienter med høy blødningsrisiko.
- Neuraksial (epidural eller intratekal) administrasjon på grunn av alkoholinnholdet.
- Kombinasjonen av ketorolak og okspentifyllin.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Epidemiologiske studier tyder på at ketorolak kan være forbundet med høy risiko for alvorlig gastrointestinal toksisitet i forhold til noen andre NSAIDs. Dette gjelder spesielt ved bruk utenfor de terapeutiske indikasjonene og/eller ved langvarig bruk (se også pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

Bivirkninger kan begrenses ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av Ketorolac trometamol S.A.L.F. og andre ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), herunder selektive syklooksygenase 2 (COX-2)-hemmere, bør unngås.

#### *Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner:*

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner, som kan være fatale, er rapportert ved bruk av alle NSAIDs. Disse bivirkningene kan oppstå på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risikoen for gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner øker ved høyere doser NSAID, hos pasienter med tidligere sår, særlig med samtidig blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Disse pasientene bør innlede behandling med lavest mulig dose. Kombinasjonsbehandling med slimhinnebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, samt 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).

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

Når gastrointestinale blødninger eller sår inntreffer hos pasienter som mottar Ketorolac trometamol S.A.L.F., bør behandlingen avsluttes.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig bruker legemidler som øker risikoen for sårdannelse eller blødning, slik som perorale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller platehemmende midler som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med tidligere gastrointestinale lidelser (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da behandling med NSAIDs kan forverre disse tilstandene (se pkt. 4.8).

NSAIDs, inkludert ketorolac, kan forbindes med økt risiko for gastrointestinal anastomotisk lekkasje. Nøye medisinsk overvåkning og forsiktighet anbefales med bruk av ketorolac etter gastrointestinal kirurgi.

#### Eldre

Eldre får oftere bivirkninger ved bruk av NSAIDs, spesielt gastrointestinal blødning og perforasjon. Slike bivirkninger kan være fatale.

Svekkede pasienter ser ut til å tolerere sårdannelser eller blødninger dårligere enn andre, og de fleste fatale gastrointestinale hendelser med NSAIDs skjedd hos eldre og/eller svekkede pasienter.

#### *Hematologiske effekter*

Det bør utvises særlig forsiktighet ved behandling av pasienter med koagulerings sykdommer, og disse pasientene bør følges nøye. Selv om studier ikke indikerer en vesentlig interaksjon mellom ketorolac og warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolac og legemidler som påvirker hemostase, f.eks. warfarin, profylakse med lavmolekylære hepariner (2500-5000 enheter per 12. time) og dekstraner være forbundet med økt blødningsrisiko. Det bør utvises særlig forsiktighet ved administrasjon av ketorolac til disse pasientene, og pasientene bør følges nøye.

Etter markedsføring er det rapportert postoperative bloduttredelser og andre tegn på blødninger fra sårstedet, i forbindelse med bruk av ketorolac injeksjonsvæske, oppløsning under kirurgi. Leger bør være oppmerksomme på potensiell risiko for blødning fra sårstedet i tilfeller hvor streng hemostase er avgjørende, herunder blant annet prostatareseksjon, tonsillektomi eller kosmetisk kirurgi.

#### *Hudreaksjoner*

Alvorlige hudreaksjoner som kan være dødelige, herunder eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert svært sjelden i tilknytning til bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Risikoen for disse reaksjonene later til å være størst i starten av behandlingen. Behandling med ketorolac bør avsluttes ved første tegn på hudutslett, slimhinnesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

I sjeldne tilfeller kan alvorlige hud- og bløtvevsinfeksjoner skrive seg fra vannkopper. Foreløpig kan det ikke utelukkes at NSAIDs spiller en bidragsytende rolle i nedbrytningen av disse infeksjonene. Det anbefales derfor å unngå behandling med ketorolac ved vannkopper.

#### *Natrium/væskeretensjon ved kardiovaskulære tilstander og perifert ødem*

Det er nødvendig å utvise forsiktighet hos pasienter med tidligere hypertensjon og/eller hjertesvikt, da væskeretensjon og ødem er rapportert i tilknytning til NSAID-behandling.

Væskeretensjon, hypertensjon og perifert ødem er observert hos noen pasienter som tar NSAIDs, herunder ketorolac, og ketorolac bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, hypertensjon eller lignende tilstander.

#### *Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter*

Passende monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAID.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt ved høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag). Selv om ketorolac ikke er påvist å øke tromboser som hjerteinfarkt, finnes ikke tilstrekkelige data til å utelukke en slik risiko for ketorolac.

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

### *Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner*

Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner (herunder blant annet anafylaksi, bronkospasme, rødme, utslett, hypotensjon, laryngealt ødem og angioødem) kan forekomme hos pasienter med tidligere overfølsomhet overfor acetylsalisylsyre, andre NSAIDs eller ketorolak. Men de kan også forekomme hos pasienter uten tidligere overfølsomhet overfor disse legemidlene. Disse reaksjonene kan også forekomme hos pasienter med tidligere angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma) og nesepolypper. Anafylaktoide reaksjoner, f.eks. anafylaksi, kan være fatale. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av ketorolak hos pasienter med tidligere astma og hos pasienter med fullstendig eller partielt syndrom av nesepolypper, angioødem og bronkospasme.

### *Effekter på nyrene*

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Som med andre NSAIDs må det utvises forsiktighet ved administrasjon av ketorolak til pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller tidligere nyrelidelse, da ketorolak er en sterk prostaglandinsyntesehemmer. Utvis forsiktighet da nyretoksisitet er observert ved bruk av ketorolak og andre NSAIDs hos pasienter med lidelser som fører til en reduksjon i blodvolum og/eller blodstrøm i nyren, da prostaglandinsyntesen i nyren støtter opprettholdelse av renal perfusjon. Hos disse pasientene kan administrasjon av ketorolak eller andre NSAIDs forårsake en doseavhengig hemming av prostaglandinsyntese som fører til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt.

Pasienter med størst risiko for denne reaksjonen er pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hypovolemi, hjertesvikt, hepatisk lidelse, pasienter som tar diuretika, og eldre. Seponering av legemidlet fører vanligvis til bedring av funksjon.

Forhøyede nivåer av urea og kreatinin i serum er rapportert. Clearance av ketorolak reduseres i omtrentlig forhold til reduksjonen i kreatininclearance. Ketorolak er ikke anbefalt for pasienter som gjennomgår dialyse. Hos pasienter som opplever endringer i plasmavolum, kan hemmet prostaglandinsyntese i nyrene føre til en videre svekkelse av blodstrømmen til nyrene. Ketorolak kan, i likhet med andre antiinflammatoriske legemidler, øke risikoen for nedsatt nyrefunksjon i forbindelse med behandling med ACE-hemmere.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av disse pasientene med ketorolak, og overvåking av urinutskillelse, serumurea og kreatinin anbefales. Samtidig bruk av ketorolak og andre NSAIDs er ikke anbefalt, fordi det kan føre til ytterligere bivirkninger.

### *Forsiktighet knyttet til fertilitet*

Som med alle legemidler som hemmer syklooksygenase/prostaglandinsyntesen, kan bruk av ketorolak redusere fruktbarheten og anbefales derfor ikke for 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.

### *Legemiddelmisbruk og -avhengighet*

Ketorolak er ikke avhengighetsskapende. Ingen abstinenssymptomer er observert etter brå seponering av ketorolak.

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med probenecid, fordi svingninger i ketorolaks farmakokinetikk er rapportert med denne kombinasjonen.

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med metotreksat, fordi visse prostaglandinsyntesehemmere er rapportert å forårsake en reduksjon i metotreksatsclearance og dermed øke metotreksatets toksisitet.

### *Diverse*

Pasienter med SLE har større risiko for aseptisk meningitt (og dens nevrologiske følgesykdom) ved inntak av NSAIDs.

Hvis kliniske symptomer på leversykdom utvikles, eller hvis systemiske manifestasjoner forekommer

(f.eks. eosinofili, utslett), bør ketorolak seponeres. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke vist noen vesentlige kliniske endringer i clearance. Sentralt medierte bivirkninger, slik som døsighet, vil sannsynligvis skyldes postoperativ tilstand og er sannsynligvis ikke forbundet med ketorolak.

Dette legemidlet inneholder små mengder av etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

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

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke undersøkt, og ketorolak er ikke anbefalt til barn under 16 år.

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

- *Diuretika:* NSAIDs kan redusere effekten av diuretika. Hos friske pasienter med normalt blodvolum har NSAIDs (propionsyrederivater), herunder ketorolak, vist seg å motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid (slyngediuretika) med henholdsvis ca. 20 %, kanskje via hemming av prostaglandinsyntesen. Det bør utvises særlig forsiktighet ved behandling av pasienter med hjertesvikt. NSAIDs kan også motvirke den antihypertensive effekten av tiazidderivater.
- *Betablokkere:* Antiflogistika av NSAID-typen motvirker den antihypertensive effekten av betablokkere. Studier har hovedsakelig blitt utført på indometacin. Denne interaksjonen ser ikke ut til å skje med sulindak. I én studie vedrørende diklofenak lot det seg ikke detektere noen slik interaksjon.
- *Metotreksat:* Visse prostaglandinsyntesehemmende legemidler er rapportert å redusere clearance av metotreksat og således kanskje forbedre toksisiteten. Organiske syrer som NSAIDs (også salicylater) hemmer tubulær utskilling av metotreksat i humane farmakologiske studier og klinisk realistiske dyrestudier. Den farmakokinetiske interaksjonen er observert ved både lave og høye doser av metotreksat hos både voksne og barn. En spesifikk metabolsk interaksjon med redusert clearance av metotreksat kan følgelig også forekomme. Det er en klar risiko for at effekten av metotreksat, særlig ved høye doser, forsterkes hvis en NSAID brukes samtidig. Merk at for de fleste NSAIDs har ikke denne interaksjonen blitt undersøkt, men en interaksjon kan imidlertid ikke utelukkes. Som en tommelfingerregel bør alltid pasienter som gjennomgår høydosebehandling med metotreksat, unngå samtidig bruk av NSAIDs. I noen studier har det ikke vært mulig å verifisere en farmakokinetisk interaksjon mellom NSAIDs (naproksen, ibuprofen, sulindak) og lavdosemetotreksat. Til sammenligning har det vært to studier hvor en interaksjon har blitt bekreftet og noen kasusrapporter som antyder forsterkede effekter også for lavdosemetotreksat brukt for psoriasis og revmatoid artritt (se nedenfor). Den forsterkede effekten var delvis åpenbar som benmargstoksitet, delvis som hudulcerasjon ved psoriasis og delvis som nyretoksitet, kanskje etter hemming av prostaglandinsyntesen i nyrene. Variabilitet i interaksjonsmottakelighet mellom individer kan sannsynligvis forklare den litt kontroversielle litteraturen. En mulig interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat må derfor også vurderes ved lavdosebehandling med metotreksat. Det er mulig at pasienter med nedsatt nyrefunksjon er en risikogruppe for denne interaksjonen. Det er også mulige forskjeller i interaksjonspotensial mellom forskjellige NSAIDs, men ingen komparative studier er publisert. Når kombinasjonsbehandling utføres, bør nyrefunksjon overvåkes.
- *Ciklosporin:* NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksitet på grunn av nedsatt syntese av prostacyclin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.
- *Litium:* Ketorolak reduserte litiums renale clearance, og tilfelle av økte plasmakonsentrasjoner av litium under behandling med ketorolak er rapportert. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.
- *ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorhemmere:* Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere og/eller angiotensin II-reseptorhemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten ACE-hemmere og/eller angiotensin

II-reseptorhemmere minskes. Kombinasjonen skal brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre. Doseringen skal være tilstrekkelig titrert, og en bør vurdere overvåking av nyrefunksjonen etter påbegynt kombinasjonsbehandling samt regelmessige kontroller.

- *Okspentoksifyllin*: Samtidig bruk av ketorolak og okspentoksifyllin kan forårsake økt risiko for blødning.
- *Probenecid*: Probenecid reduserer distribusjonsvolumet og clearance av ketorolak, noe som fører til økt plasmakonsentrasjon og forlenget halveringstid.
- *Etanol*: Samtidig bruk av etanol og NSAIDs øker risikoen for blødning.
- *SSRIer*: Økt risiko for gastrointestinal blødning ved samtidig behandling med selektive serotoninreopptakshemmere og NSAIDs (se pkt. 4.4).
- *Andre NSAIDs*: Samtidig bruk av ketorolak og andre platehemmere som acetylsalisylsyre (ASA) eller andre NSAIDs anbefales ikke på grunn av økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).
- *Kortikosteroider*: Økt risiko for gastrointestinal sårdannelse eller blødning ved samtidig behandling med kortikosteroider og NSAIDs (se pkt. 4.4). Ketorolak hemmer trombocyttaggregasjon, reduserer tromboksankonsentrasjon og forlenger blødningstiden. I motsetning til den langsiktige effekten av acetylsalisylsyre går trombocytffunksjonen tilbake til normalt innen 24-48 timer etter at behandling med ketorolak er avsluttet.
- *Proteinbinding*: Ketorolaktrometamin påvirker ikke digoksins proteinbinding. Terapeutiske konsentrasjoner av digoksin, warfarin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, paracetamol, fenytoin og tolbutamid påvirker ikke ketorolaks proteinbinding.
- *Warfarin*: Selv om studier ikke indikerer en vesentlig interaksjon mellom ketorolak og warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolak og legemidler som påvirker hemostase, f.eks. warfarin, profylakse med lavmolekylære hepariner (2500-5000 enheter per 12. time) og dekstraner være forbundet med økt blødningsrisiko.  
Eksperimentelle studier viser at ibuprofen og azapropazon forsterker warfarins effekter på blødningstiden. Ketorolak kan øke effektene av antikoagulantia som warfarin, hemme trombocyttaggregasjon, redusere tromboksankonsentrasjonen, forlenge blødningstiden og skade slimhinne-membranen i mage-tarm-kanalen, noe som sannsynligvis øker risikoen for gastrointestinal blødning hos pasienter som tar antikoagulantia. Trombocytffunksjonen går tilbake til normalt innen 24-48 timer etter at behandling med ketorolak er avsluttet. Aktuelle epidemiologiske studier viser at risikoen for et blødende gastrisk sår er særlig høy ved samtidig bruk av NSAIDs og warfarin. Kombinasjonen bør derfor unngås. Det har nylig blitt påvist at denne interaksjonen også kan ha en metabolsk komponent ved at NSAIDs og warfarin metaboliseres av det samme enzymet, CYP2C9. NSAIDs hemmer metabolismen til disse antikoagulerende midlene *in vitro*. Interaksjonspotensialet er størst for fenybutazon etterfulgt av diklofenak, ibuprofen og tenoksikam. Andre NSAIDs har ikke blitt undersøkt.
- *Opioidanalgetika*: Ketorolak gitt for postoperativ smerte er påvist å redusere behovet for samtidig behandling med opioidanalgetika.
- *Takrolimus*: Administrasjon av NSAID-legemidler samtidig med takrolimus antas å øke risikoen for nyretoksisitet på grunn av redusert syntese av prostacyclin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen derfor følges nøye.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ketorolak er kontraindisert ved graviditetens tredje trimester, forløsning, fødsel og ved 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 abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr er administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere påvist å føre til økt forekomst av tap og embryonal/føtal død før og etter

implantering.

Dessuten er økte forekomster av forskjellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, rapportert hos dyr som er gitt en prostaglandinsyntesehemmer under den organogetiske perioden.

Ca. 10 % av ketorolak krysser placenten. Ketorolak skal ikke brukes under første og andre trimester hvis det ikke 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.

Fra og med 20. svangerskapsuke kan bruk av ketorolac forårsake oligohydramnion som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan skje kort etter behandlingsstart og er vanligvis reversibelt ved seponering. Det er dessuten meldt om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester. Det meste av dette forsvant etter behandlingsstopp. I første og andre svangerskapsuke bør ketorolac derfor ikke gis med mindre det er strengt nødvendig. Hvis ketorolac brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i første og andre svangerskapsuke, bør dosen holdes så lav som mulig og behandlingstiden så kort som mulig. Overvåking med hensyn til oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus før fødselen bør vurderes etter eksponering for ketorolac i flere dager fra og med 20. svangerskapsuke. Ketorolac bør seponeres hvis oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus oppdages.

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

- kardiopulmonær toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- renal dysfunksjon (se ovenfor);

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

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Som et resultat av dette er ketorolak derfor kontraindisert under svangerskapets siste trimester, ved forløsning eller fødsel (se pkt. 4.3 og 5.3).

#### *Forløsning og fødsel:*

Ketorolak er kontraindisert under forløsning og fødsel da dens prostaglandinsyntesehemmende effekt kan ha skadelig effekt på føtal sirkulasjon og hemme livmorkontraksjoner, noe som kan føre til forsinket/forlenget fødsel og således øke risikoen for livmorblødning

#### Amming

Ketorolak og dens metabolitter er påvist å skilles ut i melk hos dyr. Ketorolak er påvist i morsmelk ved lave konsentrasjoner og er derfor kontraindisert ved amming.

#### Fertilitet

Som med andre legemidler som hemmer syklooksigenase/prostaglandinsyntesen, kan ketorolak redusere fruktbarheten og anbefales ikke for 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**

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, da svimmelhet, døsighet og hodepine kan forekomme ved bruk av ketorolak.

### **4.8 Bivirkninger**

Vanligst rapportert er sentralnervøse bivirkninger, f.eks. hodepine, svimmelhet og døsighet, og gastrointestinale bivirkninger, f.eks. dyspepsi, kvalme, gastrointestinale smerter og irritasjon. Ved parenteral administrasjon har det blitt rapportert smerter på injeksjonsstedet hos ca. 2 % av pasientene.

Bivirkninger angitt nedenfor kan ses hos pasienter behandlet med Ketorolac trometamol S.A.L.F.:

<b>Organklasser</b>	<b>Vanlige (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanlige (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sjeldne (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Ikke kjent frekvens</b>
Hjertesykdommer			hjertesvikt	palpitasjoner, bradykardi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocyto- peni	
Nevrologiske sykdommer	hodepine , svimmel- het	parestesi, smaksforstyrrelser	konvulsjoner, hyperkinesi	
Øyesykdommer		synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint			nedsatt hørsel	tinnitus, svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		astma, dyspné, epistakse	lungeødem	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, dyspepsi, gastro- intestinale smerter, diaré	melena, oppkast stomatitt, gastrisk sår, obstipasjon, flatulens, rektal blødning, gastritt, ulcerøs stomatitt, munntørrhet	gastro- intestinal blødning, gastro- intestinal perforering, hematemese, eksaserba- sjon av ulcerøs kolitt, eksaserba- sjon av crohns sykdom	øsofagitt, pankreatitt, peptisk magesår, eruktasjon, overmetthet
Sykdommer i nyre og urinveier		økt vannlatingsfrekvens, oliguri, urinretensjon	akutt nyresvikt, smerter i siden med eller uten hematuri og/eller azotemi	interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, hemolytisk uremisk syndrom
Hud- og underhudssykdommer	svetting	kløe, elveblest, rødme, purpura	toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom,	angioødem



Organklasser	Vanlige (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000, <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000, <1/1 000)	Ikke kjent frekvens
			eksfoliativ dermatitt, makulo- papulært utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		myalgi		
Karsykdommer			hypertoni , hypotoni, postoperativ blødning	hematom, rødme, blekhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	ødem	asteni, blekhet, stor tørst		reaksjon på injeksjonsstedet, feber, brystsmerter
Forstyrrelser i immunsystemet			anafylaktiske reaksjoner, f.eks. bronkospasm e larynxødem, hypotensjon, rødme og utslett.	
Psykiatriske lidelser	døsighet	unormale tanker, depresjon, eufori, konsentrasjonsforstyrrelser, insomni, nervøsitet	unormale drømmer, hallusina- sjoner	angst psykotiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetinged e sykdommer				anoreksi, hyperkalemi, hyponatremi
Infeksiøse og parasittære sykdommer				aseptisk meningit t
Sykdommer i lever og galleveier				hepatitt, kolestatisk ikterus, leversvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				kvinnelig ufruktbar- het

Organklassesytem	Vanlige (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000, <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000, <1/1 000)	Ikke kjent frekvens
Undersøkelser		forhøyede nivåer av serumaspartataminotransferase (S-ASAT)		forlenget blødningstid, forhøyet S-urea, forhøyet kreatinin, hyperkalemi, hyponatremi, unormale leverfunksjonsverdier

Eksempler på nyresykdommer som kan være forbundet med bruk av Ketorolac trometamol S.A.L.F. eller andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntese, er glomerulonefritt, interstitiell nefritt, renal papillær nekrose, nefrotisk syndrom og akutt nyresvikt. Andre nyresykdommer kan forekomme. Forhøyet nivå av kreatinin og kalium kan forekomme etter én dose.

Mage- og tolvfingertarmsår, perforasjoner eller gastrointestinale blødninger kan av og til være fatalt, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4).

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt ved høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.4). Selv om ketorolac ikke er påvist å øke risikoen for disse hendelsene, er aktuelle data for begrenset til å utelukke en slik risiko.

I sjeldne tilfeller oppstår alvorlige hud- og bløtvevsinfeksjoner i forbindelse med vannkopper.

Anafylaksi og anafylaktoide reaksjoner kan av og til være dødelige.

#### 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

#### *Toksisitet:*

Begrenset erfaring med overdosering. 240 mg/dag i tre dager til voksne førte til alvorlig intoksikasjon

#### *Symptomer:*

Abdominal smerte, kvalme, oppkast, hyperventilering, peptiske magesår og/eller erosiv gastritt og renal dysfunksjon er observert ved overdosering med ketorolac. Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertensjon, akutt nyresvikt, respiratorisk depresjon og koma kan inntreffe ved administrasjon av NSAIDs, men forekommer sjelden. Anafylaktoide reaksjoner er rapportert ved terapeutisk bruk av NSAIDs og kan forekomme ved overdosering.

#### *Behandling:*

Initier støttebehandling i henhold til pasientens kliniske tilstand. Det finnes ingen spesifikk antidot. Ingen signifikant fjerning av ketorolac med dialyse ved overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, Eddiksyrederivater og lignende substanser, ATC-kode: M01A B15.

### Virkningsmekanisme:

Virkningsmekanismen for den analgetiske, antiinflammatoriske og antipyretiske effekten, er hemming av prostaglandinsyntesen via hemming av syklooksigenasesystemet. Ketorolak hemmer trombocyttaggregasjon og kan forlenge blødningstiden. Ketorolak hemmer renal prostaglandinsyntese. Hos pasienter med normal nyrefunksjon har denne effekten ingen vesentlige konsekvenser.

Påvirker ikke opioidreseptorer i *in vitro*-undersøkelser.

### Farmakodynamiske effekter:

Den renale prostaglandinsyntesen hemmes også (uten vesentlig betydning hos pasienter med normal nyrefunksjon). Hos pasienter med normal nyrefunksjon har denne effekten ingen vesentlige konsekvenser. Hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens, hjerteinsuffisiens eller leverinsuffisiens samt tilstand med nedsatt plasmavolum kan hemming av prostaglandinsyntesen lede til akutt nyreinsuffisiens, væskeretensjon og hjertesvikt (se pkt. 4.3 og 4.4). Prostaglandiner er involvert i eggløsning, og bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.6). Effekten av 30 mg ketorolak intramuskulært tilsvarer 12 mg morfin. Ketorolak har en lengre varighet enn morfin. Etter 6 timer er 50 % av den største analgetiske effekten av 30 mg ketorolak fortsatt til stede. Den tilsvarende tiden for 12 mg morfin er 2-3 timer. Ketorolak gir ingen sentralt mediert sedering eller kvalme, påvirker ikke tarmmotiliteten og gir ingen respiratorisk depresjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ketorolac trometamol S.A.L.F. er en racemisk blanding, hvor både den analgetiske og antiinflammatoriske effekten er knyttet til S(-)enantiomeren. R(+)enantiomeren er farmakologisk inaktiv.

### Absorpsjon:

Biotilgjengelighet 100 % ved intramuskulær administrasjon.

### Distribusjon:

Maks. plasmakonsentrasjon på 5,8 mikromol/liter etter intramuskulær dose på 30 mg oppnås etter ca. 50 minutter.

Effekten inntre innen 1/2 time, maks. effekt innen 1-2 timer. På grunn av forskjell i virkemekanisme kan effekten av ketorolak gitt intravenøst inntre langsommere enn for morfinanalgetika gitt intravenøst.

Gjennomsnittlig virketid er 4-6 timer. 30 mg gitt intravenøst gir maks. plasmakonsentrasjon på ca.

13 mikromol/liter etter 3-4 minutter. Ved dosering hver 6. time oppnås «steady state» etter 1 døgn. På grunn

av forskjell i virkemekanismen kan effekten av ketorolak gitt i.v. inntre langsommere enn for

opioidanalgetika gitt i.v. Proteinbindingsnivå >99 %. Distribusjonsvolumet var 0,25 liter/kg etter en

intravenøs dose, og total plasmaclearance var 0,55 ml/min/kg. Farmakokinetikken for ketorolak er lineær.

Plasmanivåer ved steady state oppnås etter dosering hver sjetten time i én dag. Det skjer ingen forandringer i clearance ved gjentatt dosering. Halveringstiden for ketorolak er i gjennomsnitt 5,3 timer i plasma.

### Biotransformasjon:

Metaboliseres til p-hydroksymetabolitten som stort sett er inaktiv.

### Eliminasjon:

Lineær farmakokinetikk. Halveringstid ca. 5,3 timer i plasma. Total plasmaclearance 0,55 ml/min/kg. Ingen forandringer i clearance ved gjentatt dosering. Ketorolak og dens metabolitter (glukuronidkonjugat og p-hydroksymetabolitt) utskilles vesentlig i urinen (91 %), resten i feces (hvorav 58 % er uforandret, 11 % som p-hydroksymetabolitt og resten (31 %) trolig som konjugat).

Begrenset farmakokinetisk dokumentasjon for de individuelle enantiomere viser at R(+)enantiomeren har

lavere clearance enn S(-)enantiomeren.

### **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 økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulær misdannelse, hos dyr gitt prostaglandinsyntesehemmere under organgenese.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Etanol 96 %  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumhydroksid (for pH-justering)  
Saltsyre (for pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

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

5 glassampuller (type I Ph.Eur.) à 1 ml.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

18-12264

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13/05/2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

07.06.2023