

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketanov 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ketorolac trometamol 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, ștanțate pe una din fețe cu „KVT”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ketanov 10 mg este indicat în tratamentul pe termen scurt al durerilor acute de intensitate moderată până la severă.

Tratamentul trebuie început numai în spital. Durata maximă a tratamentului este de 5 zile.

4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct.4.4).

Durata totală a tratamentului (administrare parenterală urmată de administrare orală) nu trebuie să depășească 5 zile.

Adulți

Doza orală recomandată în mod obișnuit este de 10 mg la fiecare 4 sau 6 ore. Nu se recomandă administrarea unei cantități mai mari de 40 mg pe zi.

În cazul în care tratamentul constituie o continuare a tratamentului injectabil:

- *pacienții cu vârsta cuprinsă între 16 – 64 ani, cu greutate corporală de minim 50 kg și cu funcție renală normală* – inițial se administrează 20 mg, urmată de administrarea a câte 10 mg de maxim 4 ori pe zi la interval de 4 până la 6 ore;

- pacienții care cântăresc mai puțin de 50 kg, vârstnici sau pacienți cu disfuncție renală - 10 mg de maxim 4 ori pe zi la interval de 4 până la 6 ore.

La pacienții la care s-a administrat ketorolac pe cale parenterală și s-a trecut la administrare orală, doza combinată zilnică de ketorolac nu trebuie să depășească 90 mg la adulți și 60 mg la vârstnici, pacienți cu insuficiență renală și pacienți cu greutatea mai mică de 50 kg.

Vârstnici

Vârstnicii prezintă un risc crescut de reacții adverse severe. Dacă administrarea antiinflamatoarelor este considerată necesară, trebuie administrată doza minimă eficace pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru sângerare gastro-intestinală în timpul tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Copii și adolescenți

Ketanov este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ketorolac trometamol, la alte antiinflamatoare nesteroidiene sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate demonstrată anterior la alte AINS și la pacienți la care acidul acetilsalicilic sau alți inhibitori ai sintezei de prostaglandine induc reacții alergice de exemplu astm bronșic, rinite, angiodem sau urticarie (reacții anafilactice severe au fost observate la acești pacienți).
- Hemoragie gastro-intestinală sau perforație activă sau în antecedente, legată de terapie anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Ulcer peptic recurent/hemoragie (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie dovedită) activ sau în antecedente.
- Ketorolac este contraindicat ca analgezic profilactic înainte de intervenția chirurgicală, datorită inhibării agregării plachetare și este contraindicat intraoperator, din cauza riscului crescut de sângerare.
- Ketorolac inhibă funcția trombocitelor și, prin urmare, este contraindicat la pacienții cu hemoragii cerebrovasculare suspectate sau confirmate, la pacienții care au avut operații cu un risc ridicat de hemoragie sau hemostază incompletă și la cei cu risc crescut de sângerare cum sunt cei cu diateză hemoragică inclusiv cu tulburări de coagulare.
- Ketorolac este contraindicat la pacienți cu sindrom parțial sau complet de polipi nazali, angiodem sau bronhospasm.
- Ketorolac este contraindicat la pacienții care primesc acid acetilsalicilic sau alte AINS (inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2), probenecid sau săruri de litiu.
- Combinația de ketorolac și oxpentifilină este contraindicată.
- Tratament concomitent cu anticoagulante, inclusiv warfarină sau doze mici de heparină (2500 – 5000 u în 12 ore).
- Ketorolac este de asemenea contraindicat în:
 - tulburări ale hematopoiezei de etiologie necunoscută;
 - insuficiență cardiacă severă;
 - insuficiență hepatocelulară severă;
 - insuficiență renală moderată sau severă (creatinina serică > 160 μmol / l) sau la pacienții cu risc de insuficiență renală din cauza depleției de volum sau a deshidratării;
 - copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani;
 - în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dovezile epidemiologice sugerează că ketorolacul poate fi asociat cu un risc ridicat de toxicitate severă gastro-intestinală, comparativ cu alte AINS, în special atunci când este

utilizat în afara indicațiilor autorizate și/sau pentru perioade lungi de timp (vezi, de asemenea, pct. 4.1, 4.2 și 4.3).

Utilizarea de ketorolac concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

Ulcerații gastro-intestinale, hemoragii și perforații

Sângerarea, ulcerația sau perforația gastro-intestinală, care pot fi letale, au fost raportate la toate antiinflamatoarele nesteroidiene, inclusiv ketorolac, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome prodromale sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe.

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse, la AINS, în special sângerări gastro-intestinale și perforații care pot fi fatale (vezi pct. 4.2). Pacienții debilitați par să tolereze mai puțin bine ulcerațiile sau sângerările decât ceilalți. Majoritatea evenimentelor letale gastro-intestinale asociate cu administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au avut loc la persoanele în vârstă și/sau pacienți debilitați.

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulcerație sau perforație crește odată cu creșterea dozei de AINS, inclusiv la ketorolac i.v, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la pacienții vârstnici. Riscul apariției unui episod de sângerare clinic semnificativă este dependent de doză. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Trebuie luată în considerare asocierea cu medicamente protectoare gastro-intestinale (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) la acești pacienți, și de asemenea, pentru pacienții cărora li se administrează doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de reacții adverse gastro-intestinale (vezi mai jos și pct. 4.5). Acest risc de sângerare sau perforație gastro-intestinală legat de vârstă este comun tuturor AINS. Comparativ cu populația tânără, vârstnicii au un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și un clearance scăzut al ketorolacului. Este recomandat un interval de dozare mai larg (vezi pct. 4.2).

AINS trebuie administrate cu precauție pacienților cu boală inflamatorie a colonului (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece aceste boli pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special cei vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastro-intestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului. Când apare sângerare sau ulcerație gastro-intestinală la pacienții cărora li se administrează ketorolac intravenos, tratamentul trebuie întrerupt.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum ar fi corticosteroizi orali, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea la pacienții aflați în tratament cu anticoagulante cum ar fi warfarina (vezi pct. 4.3).

Ca și în cazul altor AINS incidența și severitatea complicațiilor gastro-intestinale poate crește cu creșterea dozei și a duratei de tratament cu ketorolac. Riscul de hemoragie gastro-intestinală clinic gravă este dependentă de doză. Acest lucru este valabil mai ales la pacienții vârstnici, care au primit i.v. o doză medie mai mare de 60 mg/zi ketorolac.

Prezența antecedentelor de ulcer peptic crește posibilitatea de a dezvolta complicații grave gastro-intestinale în timpul tratamentului cu ketorolac.

Efecte hematologice

Utilizarea ketorolac la pacienții cu tulburări de coagulare trebuie să se facă cu foarte mare precauție, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Deși studiile nu indică o interacțiune semnificativă între ketorolac și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a ketorolacului cu tratamentul care afectează hemostaza, inclusiv cu doze terapeutice de tratament anticoagulant, de exemplu, warfarină, heparină în doze mici profilactic (2500-5000 unități la 12 ore) și dextran, poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare. Administrarea de ketorolac la astfel de pacienți trebuie să se facă cu prudență extremă, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Ketorolac trometamol inhibă agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare. La pacienții cu parametri de sângerare normală, a crescut timpul de sângerare, dar nu peste valoarea limitelor normale de 2-11 minute. Spre deosebire de efectele prelungite ale acidului acetilsalicilic, funcția plachetară revine la normal în decurs de 24-48 ore după întreruperea tratamentului cu ketorolac.

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate hemoragii ale rănilor post-operatorii în asociere cu utilizarea perioperatorie a ketorolac trometamol administrat intramuscular sau intravenos. Din această cauză ketorolac nu trebuie administrat pacienților care au suferit intervenții chirurgicale cu un risc crescut de hemoragie sau hemostază incompletă. Hematomul și alte semne de hemoragie sau epistaxis au fost raportate la administrarea preoperatorie a ketorolacului trometamol soluție injectabilă, din experiența de după punerea pe piață. Medicii trebuie să fie conștienți de riscul potențial de sângerare atunci când hemostaza este critică în cazuri cum sunt, dar fără a se limita la, rezecție de prostată, amigdalectomie sau intervenții chirurgicale cosmetice. Medicii trebuie avertizați despre similaritatea farmacologică a ketorolac cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene care inhibă ciclooxigenaza și despre riscul de sângerare, mai ales la vârstnici.

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, și necroliza toxică epidermică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8).

Pacienții par să prezinte un risc crescut pentru aceste reacții la începutul tratamentului: apariția acestor reacții apar în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Tratamentul trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoaselor sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Lupus eritematos diseminat și boală mixtă de țesut conjunctiv

La pacienții cu lupus eritematos sistemic și boală mixtă de țesut conjunctiv poate exista un risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Retenția de sodiu/de lichide în afecțiuni cardiovasculare și edeme periferice

Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă pentru că au fost raportate retenția de lichide și edem în asociere cu terapia cu AINS.

Retenția de lichide, hipertensiunea arterială și edemul periferic au fost observate la unii pacienți care au luat antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv ketorolac trometamol și, prin urmare, ketorolac trometamol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu decompensare cardiacă, hipertensiune arterială sau condiții similare.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea coxibilor și a anumitor AINS (în special în doze mari) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Deși tratamentul cu ketorolac nu a demonstrat creșterea incidenței evenimentelor trombotice, cum ar fi infarctul

miocardic, nu există date suficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru ketorolac trometamol.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ketorolac trometamol numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică

Se recomandă precauție în cazul pacienților care prezintă condiții ce pot determina scăderea volumului sanguin și/sau a fluxului sanguin renal, în care prostaglandinele renale au un rol de susținere în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene poate determina o scădere a formării prostaglandinelor renale dependentă de doză și pot precipita insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc pentru această reacție sunt cei care prezintă depleție volemică determinată de pierderea de sânge sau deshidratare severă, pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, vârstnicii și cei cărora li se administrează diuretice. La acești pacienți trebuie monitorizată funcția renală. Întreruperea tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene este de obicei urmată de revenirea la starea dinaintea începerii tratamentului. Înlocuirea inadecvată a fluidelor/sângelui în timpul intervențiilor chirurgicale, care determină hipovolemie, poate determina disfuncție renală care poate fi exacerbată la administrare de ketorolac trometamol. De aceea, depleția volemică trebuie corectată și se recomandă monitorizarea atentă a ureei și creatininei serice și a volumului de urină până în momentul în care pacientul este normovolemic. La pacienții dializați renal, clearance-ul ketorolacului a fost scăzut până la aproximativ jumătate din rata normală și timpul de înjumătățire crescut de trei ori (vezi pct 4.3).

Efecte renale

Ca și la alte AINS, ketorolac trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau antecedente de boală de rinichi, deoarece este un inhibitor puternic al sintezei de prostaglandine. Administrarea trebuie făcută cu precauție datorită toxicității renale observate la administrarea de alte AINS și de ketorolac, la pacienții cu alte condiții care conduc la o reducere a volumului de sânge și/sau a fluxului sanguin renal unde prostaglandinele renale au un rol de susținere în menținerea perfuziei renale.

La acești pacienți, administrarea de alte AINS și de ketorolac poate provoca o reducere dependentă de doză, în formarea de prostaglandine renale și pot precipita decompensarea sau insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc pentru aceste reacții sunt cei cu hipovolemie cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, pacienții care iau diuretice și persoanele în vârstă. Întreruperea tratamentului cu ketorolac sau cu alte AINS, este urmată de obicei de revenirea la starea dinaintea începerii tratamentului.

Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, creșteri ale concentrațiilor plasmatice de uree, creatinina și potasiu au fost raportate cu ketorolac trometamol și pot să apară după o doză.

Pacienții cu insuficiență renală

Deoarece ketorolacul trometamol și metaboliții lui se excretă în principal prin rinichi, pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă (creatinină serică > 160 micromoli/l) nu trebuie să li se administreze Ketanov. Pacienților cu insuficiență renală mai puțin severă trebuie să li se administreze o doză mai mică de ketorolac (maxim 60 mg/zi intramuscular sau intravenos) și trebuie să li se monitorizeze funcția renală.

Utilizarea la pacienții cu funcție hepatică afectată

Pacienții cu funcție hepatică afectată din cauza cirozei nu prezintă modificări importante clinic ale clearance-ului ketorolacului sau ale timpului de înjumătățire.

Poate apărea creșterea la limită a unuia sau a mai multor teste ale funcției hepatice. Aceste anomalii pot fi tranzitorii, pot rămâne neschimbate sau pot progresa odată cu continuarea tratamentului. În

studiile clinice controlate au apărut creșteri semnificative (mai mari de trei ori decât normalul) ale glutamat piruvat transaminazei (GPT/ALAT) serice sau ale glutamat oxaloacetat transaminazei (GOT/ASAT) serice la mai puțin de 1% din pacienți. Dacă apar semne și simptome clinice de afectare hepatică, sau dacă apar manifestări sistemice, tratamentul cu ketorolac trometamol trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice (anafilactoide)

Reacții anafilactice (anafilactoide) (inclusiv, dar nu limitat la anafilaxie, bronhospasm, înroșirea feței, erupții cutanate, hipotensiune arterială, edem laringian și angioedem) pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de hipersensibilitate la acid acetilsalicilic, la alte antiinflamatoare nesteroidiene sau la ketorolac trometamol intravenos. Acestea pot apărea, de asemenea, și la persoanele cu antecedente de angioedem, reactivitate bronhospastică (de exemplu, astm) și polipi nazali. Reacțiile anafilactoide, cum ar fi anafilaxia, pot avea o evoluție letală. Prin urmare, ketorolac trometamol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic și la pacienții cu sindrom complet sau parțial de polipi nazali, angioedem și bronhospasm.

Efecte asupra fertilității

Utilizarea ketorolac intravenos, ca și utilizarea medicamentelor care inhibă ciclooxigenaza/sinteza de prostaglandine poate afecta fertilitatea. De aceea nu este recomandată utilizarea ketorolac de către femeile care vor să rămână gravide. Tratamentul cu ketorolac trebuie întrerupt la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau la femeile care efectuează teste de fertilitate.

Retenție de lichide și edem

Retenția de lichide, hipertensiunea arterială și edemul au fost raportate la utilizarea de ketorolac și, prin urmare, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu decompensare cardiacă, hipertensiune arterială sau condiții similare.

Se recomandă prudență atunci când este administrat concomitent probenecid, deoarece au fost raportate modificări ale farmacocineticii ketorolacului în această combinație.

Se recomandă prudență atunci când este administrat concomitent metotrexat cu medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine deoarece acestea scad clearance-ul renal al metotrexatului și, prin urmare, sporesc toxicitatea sa.

Vârstnici

Este necesară monitorizarea atentă a pacienților din această grupă de vârstă. Se vor administra doze mai mici, deoarece excreția medicamentului este scăzută prin insuficiența funcțională hepatică și/sau renală la această categorie de pacienți. Este crescut riscul reacțiilor toxice gastro-intestinale.

Copii și adolescenți

Ketorolac comprimate nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Abuzul și dependența de medicamente

Ketorolac nu are potențial de dependență. Nu au fost observate simptome de întrerupere după oprirea bruscă a ketorolacului intravenos.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ketorolacul trometamol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (în medie 99,2%), legarea fiind independentă de concentrația plasmatică.

Asocieri contraindicate

Ketorolacul trometamol nu trebuie administrat concomitent cu alte antiinflamatoare nesteroidiene inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2 sau la pacienți cărora li se administrează acid acetilsalicilic din cauza riscului de reacții adverse grave (vezi pct. 4.3).

Ketorolac inhibă agregarea plachetară, reduce concentrațiile tromboxanului și prelungeste timpul de sângerare. Spre deosebire de efectele prelungite ale acidului acetilsalicilic, funcția plachetară revine la normal după 24-48 de ore de la întreruperea administrării de ketorolac.

Ketorolac trometamol este contraindicat în asociere cu anticoagulante, cum este warfarina deoarece administrarea concomitentă poate determina o creștere a efectului anticoagulant (vezi pct. 4.3).

Deși studiile nu indică o interacțiune semnificativă între ketorolac și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a ketorolac și a terapiei care afectează hemostaza, incluzând doze terapeutice de tratament anticoagulant (warfarină), heparină în doze mici profilactice (2500 - 5000 unități la 12 ore) și dextrans poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare.

Inhibarea clearance-ului renal al litiului de către unele medicamente ce inhibă sinteza prostaglandinelor, a dus la o creștere a concentrației plasmatice de litiu. Au fost raportate cazuri de creștere a concentrațiilor plasmatice de litiu în timpul tratamentului cu ketorolac.

Probenecidul nu trebuie administrat concomitent cu ketorolac din cauza scăderii clearance-ului plasmatic și a volumului de distribuție a ketorolac, a creșterii concentrațiilor plasmatice ale ketorolac și a timpului plasmatic de înjumătățire.

Antiinflamatoarele nesteroidiene nu trebuie utilizate 8-12 zile după administrarea de mifepristonă deoarece antiinflamatoarele nesteroidiene pot scădea efectul mifepristonei.

Când ketorolac este administrat împreună cu oxpentifilina, există o tendință crescută la sângerare.

Asocieri care necesită precauții în utilizare

Similar tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, se recomandă precauție la administrarea concomitentă cu corticosteroizi din cauza riscului crescut de ulcerare sau sângerare gastro-intestinală (vezi pct 4.4).

Există un risc crescut de sângerare gastro-intestinală când sunt administrate antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei concomitent cu antiinflamatoarele nesteroidiene.

Se recomandă precauție când se administrează concomitent cu metotrexat, deoarece unele medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine scad clearance-ul metotrexatului și astfel îi pot crește toxicitatea.

Ketorolac trometamol nu modifică legarea de proteinele plasmatice ale digoxinei. Studiile *in vitro* indică faptul că la concentrații terapeutice de salicilat (300 μg / ml), legarea ketorolacului a fost redusă de la aproximativ 99,2 – 97,5%, reprezentând un potențial de creștere de două ori a concentrațiilor plasmatice ale ketorolacului nelegat. Concentrațiile terapeutice de digoxină, warfarină, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenitoină și tolbutamidă nu alterează legarea ketorolacului de proteine.

La subiecții normovolemici sănătoși, ketorolac soluție injectabilă scade răspunsul diuretic la furosemidă cu aproximativ 20%, de aceea se recomandă precauție la pacienții cu decompensare cardiacă.

Administrarea concomitentă cu diuretice poate determina scăderea efectului diuretic și creșterea riscului de nefrotoxicitate al antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Similar altor antiinflamatoare nesteroidiene se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu ciclosporină din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate.

Există riscul de nefrotoxicitate în cazul administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene administrate concomitent cu tacrolimus.

AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor. Riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate fi crescut la unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), atunci când inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II sunt combinați cu AINS. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. La acești pacienți dozele trebuie ajustate în mod adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot exacerba insuficiența cardiacă, scădea FFR (fracția de filtrare glomerulară) și cresc concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiotonice când sunt administrate concomitent cu acestea.

S-a dovedit că ketorolac reduce nevoia de analgezice opioide concomitente atunci când este administrat pentru ameliorarea durerii postoperatorii.

Administrarea orală a comprimatelor de ketorolac după o masă bogată în grăsimi a dus la scăderea și la întârzierea atingerii concentrației maxime a ketorolacului cu aproximativ o oră. Antiacidele nu afectează gradul de absorbție.

Studiile la animale indică faptul că antiinflamatoarele cresc riscul de convulsii asociate cu antibioticele chinolone. Pacienții cărora li se administrează antiinflamatoare nesteroidiene și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Antiinflamatoarele nesteroidiene administrate concomitent cu zidovudină cresc riscul de toxicitate hematologică. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroze și hematom la pacienții HIV pozitivi hemolitici cărora li se administrează ibuprofen concomitent cu zidovudină.

În studiile efectuate la animale sau om nu s-a evidențiat inducerea sau inhibarea enzimelor hepatice de către ketorolac trometamol, enzime capabile să îl metabolizeze pe el sau alte medicamente. De aceea nu se așteaptă afectarea de către ketorolac a farmacocineticii altor medicamente din cauza mecanismelor de inducție sau inhibiție enzimatică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Având în vedere efectele cunoscute ale AINS asupra sistemului cardiovascular fetal (risc de închidere a canalului arterial) ketorolac este contraindicat în timpul sarcinii, travaliului sau nașterii. Siguranța ketorolacului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani sau iepuri studiați la doze materne toxice de ketorolac. Prelungirea perioadei de gestație și/sau nașterea întârziată au fost observate la șobolan. Anomalii congenitale au fost raportate în asociere cu administrarea de AINS la om, însă acestea sunt mici ca frecvență și nu urmează nici un model.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ desfășurarea sarcinii și dezvoltarea embrio-fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardio-vasculare crește de la sub 1% la aproximativ 1,5%.

Se consideră că riscul crește o dată cu doza și durata tratamentului.

Administrarea la animale de medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor este asociată cu pierderea embrionului pre- și postimplantare precum și cu letalitate embrio-fetală.

Mai mult, administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la animale, în timpul perioadei organogenetice, crește incidența malformațiilor, inclusiv a celor cardiovasculare.

În timpul sarcinii, toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară (închiderea prematură a ductului arterial cu hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua către insuficiență renală cu oligohidramnios;

mama și copilul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, efect antiagregant care poate apare chiar și la doze foarte mici;
- inhibiția contracțiilor uterine cu prelungirea travaliului și întârzierea nașterii.

Pentru efecte asupra fertilității la femei vezi și pct. 4.4.

Ketorolac traversează placenta în proporție de aproximativ 10%.

Travaliu și naștere

Ketorolac este contraindicat în timpul nașterii și travaliului, deoarece, datorită inhibării sintezei de prostaglandine, poate influența negativ circulația fetală și poate inhiba contracțiile uterine și consecutiv poate crește riscul de hemoragie uterină.

Tendința de creștere a riscului de sângerare este prezentă atât la mamă cât și la copil (vezi și pct. 4.3).

Alăptarea

Ketorolac și metaboliții acestuia trec în circulația fetală și în laptele matern la animale. Ketorolac a fost identificat în laptele matern uman în concentrații minime, prin urmare este contraindicat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unii pacienți pot prezenta amețeli, somnolență, oboseală, tulburări vizuale, cefalee, vertij, insomnie sau depresie pe durata tratamentului cu Ketanov. Dacă pacienții prezintă acestea, sau alte efecte adverse similare, nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

După punerea pe piață

Următoarele efecte adverse pot să apară la pacienții ce primesc ketorolac intravenos; frecvențele evenimentelor raportate nu sunt cunoscute, deoarece au fost raportate în mod voluntar la o populație de mărime incertă.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastro-intestinală.

- ulcere peptice, ulcerații, sângerări și perforații gastro-intestinale, uneori fatale, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4);
- greață, vărsături, diaree, constipație, dispepsie, durere abdominală, disconfort abdominal, melenă, hematemeză, stomatită, stomatită ulcerativă, eructații, flatulență, esofagită, ulcerații gastro-intestinale, rectoragii, pancreatită, xerostomie, senzație de plenitudine, exacerbarea colitei sau bolii Crohn (vezi pct. 4.4);
- gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Infecții și infestări

Meningită aseptică (în special la pacienții cu afecțiuni autoimune existente, cum ar fi lupus eritematos sistemic, boală mixtă de țesut conjunctiv), cu simptome cum ar fi rigiditatea gâtului, cefalee, greață, emeză, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice

Trombocitopenie.

Au mai fost observate purpură, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică și anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Anafilaxie, reacții anafilactoide, cum este anafilaxia, care pot avea o evoluție letală, reacții de hipersensibilitate cum sunt bronhospasm, eritem facial, erupții cutanate, hipotensiune arterială, edem laringian.

Acestea pot, de asemenea, să apară la persoanele cu angioedem, reactivitate bronhospastică (de exemplu astm bronșic și polipi nazali) în antecedente.

Tulburări metabolice și de nutriție

Anorexie, hiperkaliemie, hiponatriemie.

Tulburări psihice

Tulburări de gândire, depresie, insomnie, anxietate, nervozitate, reacții psihotice, vise anormale, halucinații, euforie, confuzie, incapacitate de concentrare, somnolență.

Au fost observate confuzie și excitabilitate.

Tulburări ale sistemului nervos

Cefalee, amețeli, convulsii, parestezii, hiperkinezie, disgeuzie.

Tulburări oculare

Vedere anormală, tulburări de vedere, nevrită optică.

Tulburări acustice și vestibulare

Tinnitus, surditate, vertij.

Tulburări cardiace

Palpitații, bradicardie, insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare

Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hematom, bufeuri, paloare, hemoragia plăgii postoperatorii.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea coxibilor și a anumitor AINS (în special în doze mari) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Deși tratamentul cu ketorolac nu a demonstrat creșterea incidenței evenimentelor trombotice, cum este infarctul miocardic, nu există date suficiente pentru a exclude un astfel de risc pentru ketorolac.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Astm, dispnee, edem pulmonar.

A fost observat epistaxis.

Tulburări hepatobiliare

Hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Dermatită exfoliativă, erupție cutanată maculo-papulară, prurit, urticarie, purpură, angioedem, transpirații, dermatite buloase (sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică – foarte rare).

Au mai fost observate eritem polimorf și fotosensibilitate cutanată.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mialgie, tulburări funcționale.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Insuficiență renală acută, creșterea frecvenței urinare, nefrită interstițială, sindrom nefrotic, retenție urinară, oligurie, sindrom hemolitic uremic, durere în flanc (cu sau fără hematurie, cu sau fără azotemie).

Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor renale pot apărea semne de insuficiență renală, cum sunt, dar nu numai, creșteri ale creatininei și potasiului, după o singură doză de ketorolac intravenos.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui

Infertilitate la femei.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Sete excesivă, astenie, edem, reacții la locul injectării și durere, febră, dureri în piept.

Au mai fost raportate stări de rău, fatigabilitate și creștere în greutate.

Investigații diagnostice

Timp de sângerare prelungit, creșterea nivelului seric al ureei, creatininei, teste funcționale hepatice modificate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Supradoza de ketorolac a fost asociată cu dureri abdominale, greață, vărsături, hiperventilație, ulcer peptic și/sau gastrită erozivă care s-au remis după întreruperea administrării.

Poate apare hemoragie gastro-intestinală. Hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, deprimare respiratorie și comă pot să apară după ingestia de AINS, dar sunt rare.

Au mai fost raportate cefalee, durere epigastrică, dezorientare, stare de excitație, somnolență, amețeli, tinitus și sincopă.

Au fost observate cazuri rare de diaree și convulsii ocazionale.

Au fost raportate reacții anafilactoide la ingestia de AINS în doze terapeutice și pot apărea și în urma unei supradoze.

Tratament

Pacienților li se administrează tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Nu există antidoturi specifice. Dializa nu elimină semnificativ ketorolacul din sânge.

Dacă supradozarea este depistată în prima oră poate fi luată în considerare administrarea de cărbune activ. Alternativ, la adulți, lavajul gastric trebuie să fie luat în considerare în termen de o oră de la ingestia unei supradoze ce poate pune viața în pericol.

De asemenea, trebuie asigurată o diureză adecvată. Monitorizarea funcției hepatice și a funcției renale trebuie de asemenea efectuate și pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 4 ore după ingestia unor cantități potențial toxice.

Convulsiile repetate sau prelungite trebuie tratate cu diazepam intravenos. În funcție de starea clinică a pacientului mai pot fi luate și alte măsuri terapeutice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, codul ATC: M01AB15

Ketorolac trometamol este un analgezic puternic din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene. Nu este un analgezic opioid și nu are efecte cunoscute asupra receptorilor opioizi. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea sistemului enzimatic al ciclooxigenazei și prin urmare a sintezei prostaglandinelor și prezintă un efect minim antiinflamatoriu la doza analgezică.

Substanța acționează ca antiinflamator, analgezic, antipiretic și ca antiagregant plachetar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketorolacul este rapid și complet absorbit atunci când este administrat pe cale orală. După administrarea orală a 10 mg ketorolac, concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de 0,87 mg/l este atinsă în aproximativ 45 minute. Administrarea medicamentului în timpul meselor cu mâncare greu digerabilă și consistentă va determina scăderea dar nu dispariția fenomenului de absorbție. Absorbția nu este afectată de administrarea concomitentă de antiacide.

Ketorolac este legat de proteinele plasmatică în proporție de maxim 99 %. Ketorolac trece foarte greu din sânge în encefal. Cantități mici de substanță se pot găsi în laptele matern. Mai puțin de 50 % din doza administrată este metabolizată. Metaboliții importanți sunt glucuronid conjugat și parahidroxi ketorolac, metaboliți care sunt farmacologic inactivi. Aproape 90 % din doza administrată este eliminată nemetabolizată în urină, iar restul în materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 4 – 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică crește la pacienții cu disfuncție renală precum și la vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu cu durata de 18 luni efectuat la șoareci cu doze orale de ketorolac trometamol de 2 mg/kg și zi (de 0,9 ori expunerea sistemică umană la doza recomandată de 30 mg ketorolac administrat intramuscular sau intravenos de 4 ori pe zi, bazată pe aria de sub curba concentrației în funcție de timp) și un studiu cu durata de 24 luni efectuat la șobolan cu doze de 5 mg ketorolac trometamol/kg și zi (de 0,5 ori aria de sub curba concentrației în funcție de timp) nu au evidențiat efecte carcinogene.

Ketorolacul trometamol nu a prezentat efecte mutagene la testul Ames, în sinteza și repararea neprogramată a ADN-ului și în testul de transmitere a mutației. Ketorolacul trometamol nu a determinat ruptura cromozomială în testul *in vivo* a micronucleilor la șoareci. La doze de 1590 mcg/ml și la concentrații mai mari, ketorolacul trometamol crește incidența aberațiilor cromozomiale ale celulelor ovariene la hamsterul chinezesc.

Afectarea fertilității nu apare la masculul sau femela de șobolan la doze orale de 9 mg ketorolac trometamol/kg (de 0,9 ori aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp la om) și de 16 mg ketorolacul trometamol/kg (de 1,6 ori aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (PH 112)

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 5mPa·s

Macrogol 400

Talc

Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7211/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2014