

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketorol 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține ketorolac trometamină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate circulare, biconvexe, de culoare verde oliv, gravate cu <<S>> pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul pe termen scurt al durerilor acute, mai ales post-operatorii, de intensitate moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Ketorol se administrează oral.

Dozele trebuie ajustate individual, în funcție de severitatea durerii și răspunsul pacientului.

Doze:

Adulți și adolescenți cu vârste peste 16 ani

Doza uzuală recomandată este de 10 mg ketorolac trometamină la fiecare 4 sau 6 ore, în funcție de necesități. Nu se recomandă depășirea unei doze de 40 mg pe zi.

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

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

- *pacienți cu greutate corporală mai mică de 50 kg, vârstnici sau pacienți cu insuficiență renală* - 10 mg de maxim 4 ori pe zi la interval de 4 până la 6 ore.

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

La pacienții la care s-a administrat ketorolac trometamină pe cale parenterală și s-a trecut la administrare orală, doza combinată zilnică de ketorolac nu trebuie să depășească 90 mg la adulți (60 mg la vârstnici, pacienți cu insuficiență renală sau cu greutate mai mică de 50 kg) doza orală nedepășind 40 mg pe zi. Instituirea tratamentului oral trebuie efectuată cât mai repede posibil.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți nu a fost stabilită. De aceea, Ketorol e contraindicat copiilor sub 16 ani.

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).

4.3 Contraindicații

Ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la ketorolac sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și la pacienții la care aspirina și alți inhibitori ai sintezei de prostaglandine induc reacții alergice (la astfel de pacienți s-au observat reacții severe de tip anafilactic) precum și la pacienții cu sensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ketorolac trometamină este contraindicat în travaliu și la naștere.

Ca și alte AINS, ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții cu afectare renală moderată sau severă (creatinina serică > 442 mol/litru) sau la pacienții cu risc de insuficiență renală datorată depleției de volum sau deshidratării.

Ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții cu ulcer peptic activ, antecedente de sângerări gastro-intestinale, ulceratie sau perforatie, la pacienții cu sângerări gastro-intestinale sau perforații active relaționate cu terapia anterioară cu AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer peptic sau hemoragie gastro-intestinală și la pacienții cu hemoragie gastro-intestinală activă (două sau mai multe episoade de ulceratii sau sângerări).

Ketorolac trometamină inhibă funcția plachetară și este ca urmare contraindicat la pacienții cu hemoragie cerebrovasculară suspectată sau confirmată, la pacienții cu operații cu risc crescut de hemoragie sau hemostază incompletă și la cei cu risc crescut de sângerare.

Ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții care utilizează în mod curent acid acetilsalicilic sau alte AINS.

Combinatia dintre ketorolac trometamină și oxpentifilină (pentoxifilină), săruri de litiu, probenecid este contraindicată.

Ketorolac trometamină este contraindicat la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulante orale, la cei cu antecedente de astm bronșic, antecedente de ulcer gastro-duodenal sau tulburări de coagulare, pacienții cu deshidratare, hipovolemie de etiologie variată.

Este contraindicată administrarea concomitentă de doze mici de heparină (2500 - 5000 UI la 12 ore).

Ketorolac trometamină nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani.

Ketorolac este contraindicat în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

Ketorolac trometamină este contraindicat ca analgezic preoperator profilactic, datorită inhibării agregării plachetare și este contraindicat intraoperator datorită riscului crescut de sângerare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ketorolac trometamină: Probele epidemiologice sugerează că ketorolacul poate fi asociat cu un risc ridicat de toxicitate gastrointestinală severă, relaționat cu alte AINS, în special când este utilizat fără a respecta indicațiile specialiștilor și/sau pentru perioade lungi de timp (vezi, de asemenea, pct. 4.1, 4.2 și 4.3).

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

Reacțiile adverse pot fi minimalizate utilizând cea mai mică doză eficientă pentru durata cea mai scurtă necesară controlării simptomelor.

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență ridicată de reacții adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale sau perforații care pot fi letale(vezi pct. 4.2). Pacienții tărâți par să tolereze mai puțin bine ulcerația sau sângerarea decât ceilalți. Cele mai multe evenimente gastro-intestinale letale asociate cu medicamente anti-inflamatorii non-steroidiene au avut loc la pacienții vârstnici și/sau tărâți.

Sângerarea gastrointestinală, ulcerația și perforația

Sângerarea gastrointestinală, ulcerația sau perforația, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și poate surveni în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau pe fondul unor antecedente personale de evenimente gastrointestinale.

Datele epidemiologice sugerează că ketorolacul poate fi asociat cu un risc crescut de toxicitate gastrointestinală severă, în raport cu alte AINS, în special când este utilizat fără a respecta indicațiile specialiștilor și/sau pentru perioade lungi de timp (vezi de asemenea pct. 4.1, 4.2 și 4.3).

Riscul de sângerări gastrointestinale, ulcerații sau perforații este mai mare odată cu mărirea dozelor de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă acesta este complicat cu hemoragie sau perforație(vezi pct. 4.3) și la pacienții vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai scăzută doză disponibilă. Terapia combinată cu agenți protectori(de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru acești pacienți și de asemenea pentru pacienții care necesită concomitent aspirină în doză scăzută sau alte medicamente care probabil măresc riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special dacă sunt vârstnici, trebuie să anunțe orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerare gastro-intestinală), în special în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții care primesc medicație concomitentă care poate mări riscul de ulcerații sau sângerări, cum ar fi corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante, cum ar fi warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boli gastrointestinale(colită ulceroasă, boala Crohn), deoarece acestea pot fi agravate(vezi pct. 4.8). Atunci când se produce sângerare gastro-intestinală sau ulcerații la pacienții tărâți cu Ketorol, tratamentul trebuie întrerupt.

Ca în cazul altor AINS, incidența și severitatea complicațiilor gastrointestinale poate crește cu creșterea dozei și duratei tratamentului cu Ketorolac trometamină . Riscul de hemoragie gastrointestinală semnificativă clinic este dependent de doză. Aceasta afirmație este valabilă în special la pacienții vârstnici care primesc o doză medie zilnică de ketorolac trometamină mai mare de 60 mg/zi. Antecedentele de ulcer peptic cresc probabilitatea de apariție a unor complicații gastrointestinale serioase în cursul tratamentului cu ketorolac trometamină.

Efecte hematologice:

Utilizarea ketorolac trometamină la pacienții cu tulburări ale coagulării trebuie făcută cu multă prudență și acești pacienți trebuie monitorizați foarte atent. Deși studiile nu indică interacțiuni semnificative între ketorolac trometamină și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a terapiei care afectează hemostaza, inclusiv a terapiei anticoagulante (de exemplu warfarina) în doze terapeutice, a heparinei în doze profilactice (2500-5000 UI la 12 ore) și a dextranului, se poate asocia cu un risc crescut de sângerare. Administrarea ketorolac trometamină la acești pacienți trebuie făcută extrem de prudent, iar acești pacienți trebuie monitorizați atent.

Reacții cutanate:

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate serioase, unele chiar letale, cum ar fi dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct 4.8). Se pare că pacienții sunt expuși unui risc mai mare al acestor reacții la începutul tratamentului. Tratamentul cu ketorolac trebuie întrerupt la primele semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Retenția sodică/hidrică în bolile cardiovasculare și edemul periferic:

Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă deoarece au fost raportate retenție hidrică și edemul în asociere cu terapia AINS.

Au fost observate retenție hidrică, hipertensiune și edem periferic la unii pacienți care utilizau AINS, inclusiv ketorolac și ca urmare acesta trebuie prescris cu prudență la pacienții cu decompensare cardiacă, hipertensiune sau boli 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 ca 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 și tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Cu toate că nu a fost demonstrat că ketorolac crește posibilitatea evenimentelor trombotice cum ar fi infarctul miocardic, datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru ketorolac.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ketorolac 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).

Efecte renale:

Ca și alte AINS, fiind un inhibitor potent al sintezei de prostaglandine, ketorolac trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afectarea funcției renale sau cu o afecțiune renală în antecedente. Prudența se impune, deoarece s-a observat toxicitate renală la utilizarea ketorolac sau a altor AINS la pacienți în condiții de reducere a volumului sanguin și/sau fluxului sanguin renal, unde prostaglandinele renale au un rol de susținere a perfuziei renale. La acești pacienți administrarea de ketorolac sau alte AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor renale și poate să precipite decompensarea sau insuficiența renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu funcție renală alterată, hipovolemie, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu ketorolac sau alte AINS este urmată de obicei de revenirea la starea anterioară tratamentului

Reacții anafilactice (anafilactice):

Reacții anafilactice(anafilactoide)(incluzând dar nefiind limitate la anafilaxie, bronhospasm, reacții vasomotorii, erupții cutanate, hipotensiune, edem laringian și angioedem) pot apărea la pacienții cu sau fără antecedente de hipersensibilitate la aspirină, alte AINS sau ketorolac. Ele pot apărea și la persoane cu antecedente de angioedem, reactivitate bronhospastică(exemplu astm) și polipi nazali. Reacțiile anafilactoide, ca și anafilaxia, pot fi fatale. Ca urmare, ketorolac trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente astmatice și la cei cu sindroame complete sau parțiale de polipoză nazală, angioedem sau bronhospasm.

Precauții asupra fertilității:

Utilizarea ketorolac i.v., ca orice medicament care inhibă sinteza ciclooxigenazei/prostaglandinei, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână însărcinate. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ketorolac la femeile cu dificultăți de a rămâne însărcinate sau care se află sub investigații ale infertilității.

Retenția hidrică și edemul:

La utilizarea ketorolac s-au raportat retenție hidrică, hipertensiune și edem și ca urmare acesta trebuie prescris cu prudență la pacienți cu decompensare cardiacă, hipertensiune sau condiții similare.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de probenecid deoarece au fost raportate modificări ale farmacocineticii ketorolacului în această combinație.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de metotrexat deoarece a fost raportat că unele medicamente care inhibă sinteza prostaglandinei reduc clearance-ul metotrexatului și pot crește astfel toxicitatea acestuia.

Utilizarea la copii:

Comprimetele Ketorol nu sunt recomandate la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Abuz și dependență:

Ketorolacul este lipsit de potențial de dependență. Nu au fost observate simptome de sevraj după întreruperea bruscă a tratamentului cu ketorolac .

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată asocierea ketorolac trometamină cu alte AINS, oxpentifilină (pentoxifilină), probenecid și săruri de litiu(vezi pct. 4.3.).

De asemenea, este contraindicată asocierea ketorolac trometamină cu antiagregante plachetare, anticoagulante orale și heparină(vezi pct. 4.3.).

Corticosteroizi: risc mărit de ulcerații gastrointestinale sau sângerări(vezi pct. 4.4).

Anticoagulante: AINS pot mări efectele anticoagulantelor, cum ar fi warfarina(vezi pct. 4.4). Ketorolacul inhibă agregarea plachetară, reduce concentrațiile tromboxanului și prelungește timpul de sângerare. Spre deosebire de efectele prelungite de către aspirină, funcția plachetară revine la normal între 24-48 ore după oprirea tratamentului cu ketorolac.

Medicamente antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei(ISRC): risc mărit de sângerări gastrointestinale(vezi pct. 4.4).

La pacienții care utilizează în mod curent acid acetilsalicilic sau alte AINS riscul reacțiilor adverse serioase provocate de AINS poate fi mărit.

Atunci când ketorolacul este administrat concomitent cu oxpentifilină(pentoxifilină) tendința de sângerare este mai mare.

Au fost raportate clearance-ul scăzut al plasmelor și volumul distribuției ketorolacului, concentrațiile plasmatice mărite și timpul de înjumătățire plasmatică mărit al ketorolacului atunci când ketorolacul a fost administrat concomitent cu probenecid.

S-a observat că unele medicamente inhibitoare ale sintezei prostaglandinei reduc clearance-ul metotrexatului, și este posibil ca astfel să se mărească toxicitatea acestuia.

Inhibarea clearance-ului litiului renal care duce la mărirea concentrației plasmatice a litiului a fost raportată cu unele medicamente inhibitoare ale sintezei prostaglandinei. Au fost raportate cazuri de mărirea concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Ketorolacul trometamină nu alterează legarea de proteine a digoxinei. Studiile in vitro arată că, la concentrații terapeutice ale salicilatului (300 g/ml), legarea ketorolacului s-a redus de la aproximativ 99,2% la 97,5% reprezentând o creștere potențială de cca 2 ori a concentrațiilor plasmatice ale ketorolacului nelegat. Concentrațiile terapeutice de digoxină, warfarina, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenitoină și tolbutamidă nu afectează legarea de proteine a ketorolacului trometamină.

Deși studiile nu indică o interacțiune semnificativă între ketorolac și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a ketorolacului și a terapiei care afectează coagularea, incluzând dozele terapeutice de medicamente anticoagulante (warfarină), dozele mici profilactice de heparină (2500-5000 UI la 12 ore) și dextransii, poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare.

AINS pot reduce efectul diureticelor și al produselor medicale antihipertensive. Riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate fi mărit la unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici) atunci când inhibitori ECA și/sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sunt combinați cu AINS. De aceea combinația trebuie folosită cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă cu chinolone datorită riscului de apariție a convulsiilor

S-a arătat că ketorolacul reduce necesitatea de analgezice opioide concomitente atunci când este prescris pentru ușurarea durerii postoperatorii.

Administrarea orală a comprimatelor Ketorol după o masă bogată în grăsimi determină scăderea concentrației plasmatice maxime și prelungirea timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime a ketorolacului cu aproximativ o oră. Antiacidele nu afectează gradul absorbției.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea ketorolac, ca orice medicament care inhibă sinteza ciclooxigenazei/prostaglandinei, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână însărcinate. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ketorolac la femeile cu dificultăți de a rămâne însărcinate sau care se află sub investigații pentru infertilitate.

La om, nu s-au efectuat studii clinice care să evidențieze efecte teratogene.

Ca și la alte antiinflamatoare nesteroidiene, în cursul trimestrului al trei-la de sarcină, ketorolac trometamină favorizează închiderea prematură a canalului arterial. Administrat în perioada perinatală poate provoca sângerări abundente.

Ketorolac este contraindicat în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului.

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 cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în creșterea pierderii post- pre- implantare și mortalității embrio-fetale. În plus,

creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, au fost raportate la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ketorolac nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă ketorolac este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână însărcinată sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul sarcinii, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune

Fetusul la:- Toxicitate cardiopulmonară(cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);

- Disfuncție renală, care poate progresa la insuficiență renală cu oligo-hidroamnioză;

Mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- Eventuala prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.

- Inhibarea contracțiilor uterine care rezultă în întârzierea sau prelungirea travaliului.

Prin urmare, ketorolac este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină. Ketorolac trebuie administrat numai dacă este necesar, în timpul primelor două trimestre de sarcină.

Vezi pct. 4.4 cu privire la fertilitatea feminină.

Ketorolacul traversează placentă în proporție de până la 10%.

Travaliu și naștere:

Ketorolac este contraindicat în travaliu și la naștere deoarece prin efectul său inhibitor al sintezei de prostaglandine poate avea efecte adverse asupra circulației fetale și poate inhiba contracțiile uterine, crescând astfel riscul de hemoragie uterină.

Mamele care alăptează:

Ketorolac trebuie utilizat de mamele care alăptează numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Ketorolacul a fost detectat în laptele uman, în concentrații reduse.

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

Unii pacienți pot prezenta amețeală, vertij, insomnie sau depresie la utilizarea Ketorol. Dacă pacienții au aceste efecte adverse sau altele similare, ei trebuie să manifeste prudență în desfășurarea activităților care necesită alerta corticală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

După punerea pe piață

Următoarele reacții adverse pot apărea la pacienții care utilizează ketorolac trometamină; frecvențele evenimentelor adverse nu sunt cunoscute, deoarece acestea sunt raportate în mod voluntar de către un procent necunoscut al populației.

Tulburări gastro-intestinale: Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere peptice, ulcer, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, în mod special la vârstnici(vezi pct. 4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, eructație, flatulență, esofagită, ulcerații gastro-intestinale, sângerări rectale, pancreatită, gură uscată, exacerbări ale colitelor și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare.

Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Infecții și infestări: meningită aseptică.

Tulburări hematologice și limfatice: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemul imunitar: anafilaxie, reacții anafilactoide cum este anafilaxia care pot avea deznodământ fatal, reacții de hipersensibilitate cum ar fi bronhospasm, erupții, hipotensiune, edem laringian.

Tulburări metabolice și de nutriție: anorexia, hiperkalemia, hiponatremia

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

Tulburări ale sistemul nervos: cefalee, amețeală, convulsii, paretezii, hiperkinezii, tulburări ale gustului.

Tulburări oculare: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare: tinitus, pierderea auzului, vertij.

Tulburări renale și ale căilor urinare: insuficiență renală acută, creșterea frecvenței urinare, nefrită interstițială, sindrom nefrotic, retenție urinară, oligurie, sindrom hemolitic uremic, durere în flancuri(cu sau fără hematurie și/sau azotemie). Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, semnele de afectare renală cum ar fi, dar nu numai, creșterea creatininei și a potasiului seric, pot apărea chiar după o singură doză de Ketorol.

Tulburări cardiace: palpitații, bradicardie, insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare: hipertensiune, hipotensiune, hematom, înroșirea feței, paloare, rană postoperatorie, hemoragie.

Datele din experiențele clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea coxibilor și unele AINS(în special în doze mari) poate fi asociată cu o creștere ușoară a riscului de evenimente trombotice arteriale(de exemplu infarct miocardic sau atac cerebral). Cu toate că nu s-a demonstrat că ketorolacul mărește evenimentele trombotice, cum ar fi infarctul miocardic, sunt insuficiente datele care exclud un astfel de risc pentru ketorolac.

Tulburări ale sistemul genital și sânului: infertilitate la femei.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: astm, dispnee, edem pulmonar.

Tulburări hepatobiliare: hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: dermatită exfoliativă, erupție maculopapulară, prurit, purpură, angioedem, transpirație, reacții buloase cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (foarte rar) .

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: sete excesivă, astenie, edem, reacții la locul injecției, febră, dureri toracice.

Investigații diagnostice: timp de sângerare crescut, uree serică mărită, creatinina mărită, anomalii ale probelor funcționale hepatice

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

Simptome și semne

Supradozele unice de Ketorol au fost asociate variabil cu dureri abdominale, greață, vărsături, hiperventilație, ulcer peptic și/sau gastrită erozivă și disfuncție renală, care s-au corectat după întreruperea administrării.

Pot apărea sângerări gastrointestinale. De asemenea, pot apărea hipertensiune, insuficiență renală acută, depresie respiratorie și comă după utilizarea de AINS, însă în cazuri rare.

Au fost raportate reacții anafilactoide la utilizarea terapeutică de AINS și acestea pot apărea și în caz de supradoză.

Tratament:

Pacienții trebuie îngrijiți cu tratament simptomatic și de menținere după supradoza cu AINS. Nu există antidot specific. Dializa nu epurează semnificativ ketorolacul din fluxul sanguin.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Ketorolac trometamină nu este un analgezic opioid. Ketorol inhibă sinteza prostaglandinelor și poate fi considerat un analgezic cu acțiune periferică deoarece nu s-au evidențiat efecte asupra receptorilor opioizi. Este un medicament nesteroidian cu activitate antiinflamatoare și antipiretică slabă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketorolac trometamină este rapid și complet absorbit atunci când este administrată pe cale orală. După administrarea orală a 10 mg ketorolac trometamină, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de 0,87 micrograme/litru este atinsă în aproximativ 45 minute. Administrarea medicamentului în timpul meselor bogate în lipide determină scăderea vitezei, dar nu a cantității absorbite. Absorbția nu este afectată de administrarea concomitentă de antiacide.

Ketorolac este legat de proteinele plasmatică în procent de peste 99%. Ketorolac trometamină traversează foarte greu bariera hematoencefalică. Cantități mici de substanță se pot găsi în laptele matern. Mai puțin de 50% din doza administrată este metabolizată. Metaboliții importanți sunt glucurono-conjugatul și para-hidroxi-ketorolac, aceștia fiind farmacologic inactivi. Aproape 90 % din doza administrată este eliminată nemetabolizată în urină, iar restul în fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 4- 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică crește la pacienții cu insuficiență renală precum și la vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au fost observat efecte teratogene la iepurii care au primit doze orale de până la 3,6 mg/kg și zi. Nu s-au evidențiat efecte carcinogene în studiile pe termen lung efectuate la șoareci (2 mg/kg și zi echivalent cu o doză parenterală maximă recomandată la om).

Nu au fost evidențiate efecte mutagene în testul Ames și în alte teste de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Triacetin
Oxid galben de fer (E 172)
Albastru strălucitor (E 133)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25⁰C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories România SRL
Str. Nicolae Caramfil nr. 71-73, etaj 5, spațiul 10, sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7608/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2017