

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketorol 30 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru soluție injectabilă conține ketorolac trometamină 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: alcool etilic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis, lipsită de particule vizibile.

### 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

##### Doze

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

##### *Adulți și adolescenți cu vârste peste 16 ani*

Doza inițială recomandată este de 10 mg ketorolac trometamină apoi, dacă este necesar, se pot administra doze de 10 - 30 mg, la 4 - 6 ore. Dacă este necesar, în perioada post - operatorie imediată, Ketorol poate fi administrat la fiecare 2 ore. Se recomandă administrarea dozei minime eficiente.

Doza zilnică maximă recomandată este de 90 mg (3 ml soluție injectabilă) ketorolac trometamină pentru adulți și de 60 mg (2 ml soluție injectabilă) ketorolac trometamină pentru vârstnici. Durata maximă de tratament este de 2 zile. La pacienții care au primit ketorolac trometamină pe cale intravenoasă și la care s-a făcut trecerea la administrarea orală de Ketorol comprimate, doza zilnică totală a ambelor forme farmaceutice nu trebuie să depășească 90 mg ketorolac trometamină (3 ml soluție injectabilă) la adulți și 60 mg ketorolac trometamină (2 ml soluție injectabilă) la vârstnici. De asemenea, dozele administrate oral nu trebuie să depășească 40 mg ketorolac trometamină în ziua în care s-a făcut trecerea de la administrarea intramusculară sau intravenoasă la administrarea orală. Se recomandă trecerea la administrarea orală cât mai curând posibil.

Analgezicele opioide (de exemplu morfină, petidină) pot fi administrate concomitent dacă sunt necesare pentru un efect analgezic optim sau pentru efectele lor anxiolitice și/sau sedative. Ketorol nu este un analgezic opioid. Ketorol nu interferează cu legarea de proteine a opioidelor și nu determină creșterea deprimării respiratorii sau creșterea sedării dată de opioide.

Când opioidele sunt utilizate în asociere cu Ketorol administrat intramuscular sau intravenos, doza zilnică de opioide trebuie să fie mai mică decât în mod obișnuit. Totuși, reacțiile adverse ale opioidelor trebuie luate în considerare, în special în ziua intervenției chirurgicale.

#### *Vârstnici (peste 65 ani)*

Se recomandă administrarea dozei minime eficiente. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 60 mg ketorolac trometamină (2 ml soluție injectabilă). La pacienții cu greutate sub 50 kg dozele trebuie reduse.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Ketorol este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă.

Doza zilnică totală este de 60 mg ketorolac trometamină (2 ml soluție injectabilă).

#### *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).

#### Mod de administrare

Ketorol se administrează intramuscular sau intravenos *în bolus*. Bolusul intravenos trebuie administrat în mai mult de 15 secunde. Ketorol nu poate fi administrat epidural sau intratecal.

### **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, ulcerăție sau perforație, 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 ulcerății 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.

Combi-nația dintre ketorolac trometamină și oxpentifilină (pentoxifilină), săruri de litiu, probenecid este con-traindicată.

Ketorolac trometamină este con-traindicat la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulan-te 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 con-traindicată 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 con-traindicat în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

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

Ketorol soluție injectabilă este con-traindicat pentru administrare neuraxială (epidurală sau intratecală) datorită conținutului său în alcool.

#### **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 tărăți 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 tărăți.

##### *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 ulcerări 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 ulcerări la pacienții tratați 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.

În experiența post-marketing s-au raportat hematoame postoperatorii și alte semne de sângerare la nivelul leziunilor în relație cu utilizarea perioperatorie a Ketorol soluție injectabilă. Medicul trebuie să fie informat asupra riscului potențial de hemoragie când hemostaza este critică, de exemplu în rezecția de prostată, tonsilectomie, chirurgie cosmetică.

#### ***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 edem 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 (anafilactice) (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 anafilactice, 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:***

Ketorol 30 mg/ml soluție injectabilă nu este recomandat 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 .

Acest medicament conține o cantitate mică de etanol, sub 100 mg pe doză.

## **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 ulcerări 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 prelungeste 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 clearanțe scăzute al plasmei și volum al 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 prostaglandinelor reduc clearanța metotrexatului și este posibil ca astfel să se mărească toxicitatea acestuia.

Inhibarea clearanței 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 dextranii, poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare.

Ketorolac soluție injectabilă scade răspunsul diuretic la furosemid cu aproximativ 20% la subiecții normovolemici sănătoși; ca urmare la pacienții cu decompensare cardiacă sunt necesare precauții speciale.

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 trei de sarcină, ketorolac trometamină favorizează închiderea prematură a canalului arterial. Administrată 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 riscului de pierdere a sarcinii pre și post - implantare și a 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 și 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, ulceratii 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, parestezii, hiperkinezie, 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**

Ketorol este absorbit rapid și complet după administrare intramusculară, realizându-se o concentrație plasmatică maximă de 2,2 micrograme/ml, care apare la aproximativ 50 minute de la administrarea unei singure doze de 30 mg ketorolac trometamină. Peste 99% din ketorolac trometamină din plasmă este legat de proteine.

Farmacocinetica ketorolac trometaminei la administrarea intramusculară în doze unice sau repetate este liniară. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după administrarea la fiecare 6 ore, timp de o zi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5,3 ore la adulții tineri și de 7 ore la vârstnici (vârsta medie - 72 ani). Nu au apărut modificări ale clearance-ului la administrarea cronică. Hemodinamica pacienților nu este alterată de administrarea parenterală a Ketorol.

Principala cale de eliminare a ketorolac trometaminei și metaboliților săi (conjuzați și a para-hidroxi-metaboliților) este cea renală (în medie aproximativ 91,4%), iar restul se elimină prin fecale (în medie 6,4%).

### **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**

Clorură de sodiu  
Edetat disodic  
Octoxynol [1-poli(etilenglicol) mono (octil fenil) eter]  
Hidroxid de sodiu  
Propilenglicol  
Alcool etilic  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se recomandă amestecarea într-un volum mic (seringă) cu morfină, petidină, prometazină, hidroxizină deoarece poate să apară precipitarea ketorolac trometaminei.

Este compatibil cu serul fiziologic, glucoză 5%, soluție Ringer, soluție Ringer-lactat.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 blister cu 10 fiole din sticlă brună, prevăzute cu punct de rupere, conținând câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 blistere a câte 10 fiole din sticlă brună, prevăzute cu punct de rupere, conținând câte 1 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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**

7609/2015/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2015