

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KETOROLAC DR. REDDY'S 30 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

principio attivo: ketorolac trometamina 30 mg.

Per gli eccipienti, vedere par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KETOROLAC DR. REDDY'S somministrato per via intramuscolare o endovenosa è indicato nel trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo.

Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso ketorolac somministrato endovena può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

Ketorolac soluzione iniettabile è inoltre indicato nel trattamento del dolore dovuto a coliche renali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Attenzione: la soluzione iniettabile contiene etanolo pertanto non deve essere utilizzata per via epidurale o intratecale.

Per via parenterale la durata della terapia non deve superare i 2 giorni in caso di somministrazione in bolo e 1 giorno in caso di infusione continua.

La dose somministrata deve essere la più bassa dose efficace in relazione alla severità del dolore e alla risposta del paziente.

Somministrazione intramuscolare

Adulti

Si consiglia negli adulti di iniziare con la dose di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg da ripetersi ogni 4-6 ore, secondo necessità, fino ad un massimo di 90 mg/die, utilizzando la dose minima efficace.

La durata della terapia non deve superare i 2 giorni.

Nel giorno di passaggio dalla terapia parenterale a quella orale, non deve essere superata la dose totale giornaliera di 90 mg, ricordando che la dose orale massima non deve superare i 40 mg.

La dose deve essere adeguatamente ridotta nei soggetti con peso inferiore a 50 kg.

Anziani (> 65 anni)

Nel paziente anziano la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico, che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Nei pazienti anziani la dose massima giornaliera non deve comunque superare i 60 mg/die.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni.

Somministrazione endovenosa

L'USO ENDOVENOSO DEL PREPARATO È RISERVATO AGLI OSPEDALI E ALLE CASE DI CURA.

Adulti

In situazioni caratterizzate da dolore acuto intenso (come ad esempio nella terapia d'attacco del dolore post-operatorio) è consigliata una dose iniziale di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg che possono essere ripetute, in caso di necessità, dopo 4-6 ore, utilizzando la dose minima efficace. Se necessario il trattamento può proseguire ad intervalli maggiori; non deve comunque essere superata la dose giornaliera di 90 mg.

Anziani (> 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose massima giornaliera non deve comunque superare i 60 mg/die.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni.

Coliche renali

La posologia consigliata è una fiala da 30 mg per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Attenzione: il farmaco non è indicato nel dolore lieve o di tipo cronico

- Ipersensibilità precedentemente dimostrata al principio attivo o ad altri antinfiammatori non steroidei o ad uno qualsiasi degli eccipienti; reazioni allergiche indotte da aspirina o da altri inibitori della sintesi delle prostaglandine (gravi reazioni anafilattoidi sono state osservate in tali pazienti).
- A causa della possibilità di sensibilità crociata ketorolac è anche controindicato in pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei abbiano indotto manifestazioni allergiche, per il rischio di insorgenza di reazioni gravi di tipo anafilattico.

- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Asma.
- Ulcera peptica e sanguinamento gastroenterico pregressi, in atto o sospetti.
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia).
- Come con altri antinfiammatori non steroidei, severa insufficienza cardiaca.
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica > 1,8 mg/dl o rischio di insufficienza renale dovuta ad ipovolemia o disidratazione).
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con altri farmaci antinfiammatori non steroidei e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato l'uso nella profilassi analgesica chirurgica e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di ketorolac è controindicato durante la gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento.
- Trattamento con acido acetilsalicilico o altri antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Associazione con oxpentifillina.

Attenzione: la soluzione iniettabile contiene etanolo pertanto è controindicato l'uso per via epidurale o intratecale.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Evidenze epidemiologiche suggeriscono che ketorolac può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per prolungati periodi (vedi anche sezione 4.1, 4.2 e 4.3).

Attenzione: ketorolac non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico.

Ketorolac non deve essere utilizzato nel trattamento del dolore lieve o di tipo cronico.

L'uso concomitante di ketorolac Dr. Reddy's con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2..

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi.

Prima di iniziare la terapia con ketorolac occorre accertarsi che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso il ketorolac, acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'uso di ketorolac, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ketorolac dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Uso negli anziani: Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni degli effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2). Nei soggetti anziani inoltre si può verificare un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco e una contemporanea riduzione della clearance. Pertanto, oltre ad una riduzione della dose complessiva, può essere opportuno un più lungo intervallo tra le dosi (vedere par. 4.2).

Effetti gastrointestinali: Ketorolac può causare irritazione gastrointestinale, ulcera e sanguinamento in pazienti con o senza pregressa storia di patologia gastrointestinale. Pazienti con affezioni infiammatorie del tratto gastrointestinale, in atto o pregresse, dovrebbero effettuare il trattamento solo sotto stretto controllo medico. L'incidenza di questi effetti aumenta con la dose e la durata del trattamento.

Non usare contemporaneamente ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Emorragia gastrointestinale ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Gli anziani presentano un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento gastrointestinale e perforazione, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare le ulcere o il sanguinamento meno degli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati all'uso di FANS si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere par. 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso ketorolac e.v.. Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali clinicamente gravi è dose-dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi

pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e. sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali di trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere par. 4.5).

Come con gli altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicazioni gastrointestinali può aumentare con l'aumento della dose e della durata del trattamento con ketorolac. Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali clinicamente gravi è dose-dipendente. Questo è particolarmente vero in pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60 mg di ketorolac e.v.. Precedenti di ulcera peptica aumentano la possibilità di gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con ketorolac.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono KETOROLAC Dr Reddy's, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere sezione 4.8-effetti indesiderati).

Effetti respiratori: Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare, negli asmatici e nei soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente altri fenomeni pseudo-allergici o shock.

Ritenzione del sodio/ritenzione idrica in patologie cardiovascolari ed edema periferico

Si richiede cautela in pazienti con precedenti di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché ritenzione idrica ed edema sono stati riportati in associazione con la terapia con FANS.

Ritenzione idrica, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano FANS, incluso il ketorolac, che pertanto deve essere usato con cautela in pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni similari.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari. Poiché sono stati riportati ritenzione idrica ed edema in associazione all'utilizzo di FANS, è necessario monitorare in modo appropriato e allertare i pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata.

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2 e alcuni FANS (in particolare ad alte dosi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di fattori trombotici (come l'infarto del miocardio o ictus). Sebbene

ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, come l'infarto del miocardio, non sono disponibili dati sufficienti per escludere tale rischio con ketorolac. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica cronica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale devono essere trattati con ketorolac solo dopo attenta valutazione. Una simile valutazione deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento di pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti renali: ketorolac, al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale o con precedenti di malattie renali poiché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine. Si deve usare cautela poiché tossicità renale è stata osservata con ketorolac ed altri FANS in pazienti con condizioni che portavano ad una riduzione della volemia e/o del flusso sanguigno nei reni dove le prostaglandine renali svolgono un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In tali pazienti la somministrazione di ketorolac o di altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine renali e può precipitare uno scompenso o un'insufficienza renale conclamata. I pazienti a maggior rischio di queste reazioni sono quelli con compromissione della funzionalità renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disturbi epatici, quelli che assumono diuretici e gli anziani. La sospensione di ketorolac o di altri FANS è di solito seguita dal recupero dello stato precedente al trattamento.

Ketorolac inibisce la sintesi delle prostaglandine, potendo causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.

Pertanto, il ketorolac richiede particolari precauzioni o se ne impone l'esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, cirrosi epatica o epatiti gravi.

Pazienti con funzione renale compromessa: Poiché ketorolac e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, durante il trattamento con ketorolac si dovrebbe usare cautela in pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, è controindicato l'uso di ketorolac in pazienti con valori di creatinina sierica superiori a 1,8 mg/dl.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi: reazioni anafilattiche/anafilattoidi (incluse ma non limitate all'anafilassi, broncospasmo, vampate, rash, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza precedenti di ipersensibilità all'aspirina, ad altri FANS o al ketorolac. Queste reazioni possono comparire anche in soggetti con anamnesi di angioedema, reattività broncospastica (ad es. asma) e polipi nasali. Le reazioni anafilattoidi come l'anafilassi, possono avere esito fatale. Pertanto ketorolac deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di asma ed in quelli con una sindrome di completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, e broncospasmo.

Ritenzione idrica ed edema: A causa del potenziale effetto di ritenzione idrica, ketorolac dovrebbe essere somministrato con cautela in pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione e patologie simili. Occorre cautela in pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Pazienti con funzione epatica compromessa: Durante il trattamento con ketorolac sono state raramente notate lievi variazioni dei test di funzione epatica, comunque senza rilevanza clinica. Si consiglia tuttavia di monitorare la funzione epatica in pazienti nei quali questa era precedentemente compromessa, e di sospendere il trattamento con ketorolac qualora si manifestassero evidenze di grave compromissione epatica.

Effetti ematologici: ketorolac inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento. L'uso di ketorolac in pazienti che presentano disturbi della coagulazione deve essere iniziato con cautela ed i pazienti devono essere monitorati attentamente. Anche se gli studi non indicano interazioni significative tra ketorolac e warfarina o eparina, ketorolac non deve essere somministrato a pazienti con disordini della coagulazione o a pazienti in trattamento con farmaci che interferiscono con l'emostasi, ivi compresa l'eparina a basse dosi (2500-5000 U.I ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico (vedere par. 4.3) ed i destrani. La somministrazione di ketorolac a tali pazienti deve essere fatta con estrema cautela ed i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati riportati ematomi post-operatori ed altri segni di sanguinamento delle ferite in associazione all'uso peri-operatorio della soluzione iniettabile di ketorolac. I medici devono considerare il potenziale rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere par. 4.3).

Effetti cutanei: Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere par.4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

KETOROLAC Dr. Reddy's soluzione iniettabile contiene 100 mg di alcool etilico per ogni fiala, corrispondenti al 10%; pertanto, il prodotto può essere dannoso per soggetti alcolisti e deve essere somministrato con cautela in gruppi di pazienti a rischio come soggetti affetti da malattie epatiche e da epilessia.

Probenecid: si raccomanda cautela quando il probenecid viene co-somministrato, poiché con questa associazione sono state riportate alterazioni della farmacocinetica del ketorolac.

Metotressato: si raccomanda cautela quando il metotressato viene co- somministrato, poiché è stato riportato che alcuni farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, riducono la clearance del metotressato e pertanto possono aumentare la tossicità.

Abuso e dipendenza

Ketorolac è privo di potenziale per l'assuefazione. Non sono stati osservati sintomi di astinenza dopo sospensione improvvisa di ketorolac.

4.5 Interazioni con altri medicinali altre forme di interazione

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'uso concomitante di ketorolac con corticosteroidi aumenta il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4).

L'uso concomitante di ketorolac e di agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRIs) aumenta il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4).

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere par. 4.4).

Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombociti e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, i cui effetti sono prolungati, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione del trattamento con ketorolac.

In vitro, ketorolac determina una riduzione trascurabile del legame di farmaci con le proteine plasmatiche.

Come per altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, la somministrazione contemporanea di ketorolac con metotressato o con litio deve essere attuata con cautela, in quanto può verificarsi una diminuzione della clearance di questi ultimi, con conseguente aumento della loro tossicità.

Ketorolac può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ketorolac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

L'uso contemporaneo di pentossifillina può aumentare il rischio di sanguinamento.

La somministrazione contemporanea di probenecid e ketorolac porta ad una riduzione della clearance di quest'ultimo e, di conseguenza, a concentrazioni plasmatiche più elevate e prolungate. Per le incompatibilità vedere par. 6.2.

4.6 Gravidanza e allattamento

Ketorolac attraversa la placenta nella misura di circa il 10%.

L'impiego del ketorolac è controindicato in gravidanza, in prossimità o durante il parto (vedere paragrafo 4.3), perché mediante il suo effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, può influenzare negativamente la circolazione fetale ed inibire le contrazioni uterine, aumentando il rischio di emorragia uterina.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre- e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso. Inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

Allattamento:

Il farmaco è escreto in piccole quantità nel latte materno pertanto l'uso è controindicato durante l'allattamento.

Fertilità: L'uso di ketorolac, come di qualunque farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione di ketorolac dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni pazienti possono presentare sonnolenza, capogiri, vertigini, insonnia o depressione con l'uso di ketorolac e.v. Se compaiono questi o effetti indesiderati simili, si deve usare cautela nell'esercizio di attività che richiedono vigilanza. Ketorolac, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

Si consiglia pertanto di usare cautela nella guida di automobili e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza successiva alla commercializzazione.

I seguenti effetti indesiderati possono comparire in pazienti trattati con ketorolac: le frequenze degli eventi riportati non sono note, perché sono stati riportati su base volontaria in una popolazione di dimensioni non note.

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sangue e del sistema linfatico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi; le reazioni anafilattoidi, quali l'anafilassi, possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità (broncospasmo, vasodilatazione, rash, ipotensione, edema laringeo).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperkalinemia, iponatriemia.

Disturbi psichiatrici: depressione, insonnia, ansia, irritabilità, reazioni psicotiche, anomala attività onirica, allucinazioni, euforia, difficoltà nella concentrazione, stati di torpore, confusione.

Patologie del sistema nervoso: cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto.

Patologie dell'occhio: disturbi della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito, perdita dell'udito, vertigini.

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, insufficienza cardiaca.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Patologie vascolari: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, flushing, pallore, sanguinamento post-operatorio delle ferite.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di COX2 e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere 4.4).

Benchè ketorolac non abbia mostrato aumentare gli eventi trombotici, come l'infarto del miocardio, non vi sono dati sufficienti per escludere tale rischio con ketorolac.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, dispnea, asma.

Apparato gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatali, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di KETOROLAC Dr. Reddy's sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazioni, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, dermatite esfoliativa, aumentata sudorazione, rash maculo-papulare, orticaria, prurito, porpora, reazioni bollose, comprese sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto raramente).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollakiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria e/o iperazotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi renale delle prostaglandine, dopo una dose di ketorolac e.v. possono comparire segni di compromissione renale, come, ma non limitati, ad aumenti della creatinina e del potassio.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: infertilità femminile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, febbre, reazioni al sito di iniezione, edema, dolore toracico, sete eccessiva.

Esami diagnostici: aumento del tempo di sanguinamento, aumento dell'urea sierica, aumento della creatinina, alterazione dei test di funzionalità epatica.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Dosaggi di 360 mg/die i.m. sono stati somministrati a volontari sani per 5 giorni. Sono stati riscontrati: gastrite erosiva, ulcera peptica e dolore addominale, scomparsi con la sospensione del trattamento.

Può insorgere sanguinamento gastrointestinale. Raramente possono insorgere ipertensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma dopo ingestione di FANS. Sono state riportate reazioni anafilattoidi con l'assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

Trattamento

Non esistono antidoti specifici. Va eventualmente adottata una terapia di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal torrente ematico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio/antireumatico non steroideo, codice ATC: M01AB15

Il principio attivo di KETOROLAC DR. REDDY'S è Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE₂ e PGF₂ alfa.

Negli studi farmacologici preclinici ha mostrato un'attività analgesica 350 volte più potente rispetto all'aspirina nel topo nel test d'inibizione del dolore indotto da fenilchinone e 800 volte più potente dell'aspirina nel ratto nell'inibire la risposta al dolore causato da flessione tarso-tibiale della zampa di ratto con artrite indotta.

Ketorolac ha inoltre mostrato attività antinfiammatoria (superiore al fenilbutazone) ed antipiretica (superiore all'aspirina).

Ketorolac è risultato 37 volte più attivo rispetto all'aspirina nell'inibire l'aggregazione di piastrine umane indotta da collagene.

Ketorolac non esplica effetti sul Sistema Nervoso Centrale; gli effetti sul sistema cardiovascolare e respiratorio sono minimi.

Dagli studi clinici è emerso che l'attività analgesica di ketorolac alla dose di 10 mg è risultata pari se non superiore all'aspirina 650 mg, al paracetamolo 600 e 1000 mg, all'associazione paracetamolo 600 mg e 1000 mg + codeina 60 mg, alla glafenina 400 mg, all'ibuprofene 400 mg, al diclofenac 50 mg.

Ketorolac somministrato i.m. alla dose di 30 mg è risultato in numerosi studi clinici paragonabile alla morfina 12 mg e alla meperidina 100 mg e superiore a morfina 6 mg e meperidina 50 mg.

Ketorolac i.m. 30 mg ha evidenziato una durata di azione più prolungata rispetto a morfina e meperidina.

L'effetto analgesico si manifesta entro 1 ora dopo somministrazione orale, dopo 30 minuti dalla somministrazione i.m. e il massimo effetto analgesico compare rispettivamente entro 2-3 ore e 1-2 ore.

Per entrambe le formulazioni la durata media dell'effetto analgesico è di 4-6 ore.

Ketorolac è privo di effetti morfino-simili, non determina depressione respiratoria e, rispetto alla morfina, l'incidenza degli effetti indesiderati a carico del Sistema Nervoso Centrale (sonnolenza) è significativamente inferiore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ketorolac è rapidamente e completamente assorbito per via orale con un picco di concentrazione plasmatica di 0,87 mcg/ml entro 35 minuti dalla somministrazione di 10 mg in compresse ed un picco di 1,11 mcg/ml entro 26 minuti dalla somministrazione di 10 mg in soluzione.

Compresse e soluzione orale al 2% sono risultati essere bioequivalenti in termini di AUC ed emivita.

Parimenti, dopo somministrazione intramuscolare di 30 mg, ketorolac viene rapidamente e completamente assorbito con una concentrazione plasmatica media al picco di 2,2 mcg/ml.

Dopo somministrazione endovenosa di 30 mg, la concentrazione plasmatica di picco è pari a 5 mcg/ml.

La farmacocinetica di ketorolac nell'uomo, sia dopo somministrazione singola che dopo somministrazioni ripetute, è lineare; lo steady state plasmatico viene raggiunto dopo un giorno per somministrazioni ogni 6 ore.

L'emivita è risultata di 5,4 ore dopo somministrazione orale e di 5,3 ore dopo somministrazione i.m. e di 5,1 ore dopo somministrazione e.v..

Nell'anziano questi valori sono leggermente più alti: ad esempio 6,2 e 7.

L'assunzione di antiacidi non influenza l'assorbimento di ketorolac.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del ketorolac è del 99%.

Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarina, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame proteico di ketorolac.

Il volume di distribuzione è 0.11L/kg

Metabolismo

Ketorolac è metabolizzato a livello epatico; i principali metaboliti sono derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%), tutti inattivi.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di ketorolac e dei suoi metaboliti è quella urinaria e il rimanente è eliminato con le feci. La clearance renale di ketorolac è 0.35-0.55 ml/min/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

DL₅₀ per via orale nel topo 529 mg/kg (M e F); nel ratto da 100 a 400 mg/kg (M e F) e nella scimmia superiore a 200 mg/kg (M e F); per via i.p. nel topo 473 mg/kg (M e F), nel ratto da 100 a 400 mg/kg (M e F).

Tossicità per somministrazioni ripetute

Somministrazioni quotidiane ad alti dosaggi per via orale nel topo (30 mg/kg per 6 mesi) e nella scimmia (9 mg/kg per 12 mesi) hanno evidenziato gastroenteropatia (nel topo) e lieve nefrotossicità. Somministrazioni i.m. nel coniglio (15 mg/kg per 1 mese) e nella scimmia (13,5 mg/kg per 3 mesi) hanno evidenziato lieve reazione infiammatoria nel sito di iniezione. Somministrazioni e.v. nel coniglio e nella scimmia (2,5 mg/kg per 2 settimane) sono risultate ben tollerate.

Tossicità fetale

Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), peri-postnatale (9 mg/kg) e fertilità (16 mg/kg femmina, 9 mg/kg maschio) nel ratto, non hanno evidenziato effetti teratogeni né modificazioni della fertilità e capacità riproduttiva.

Prolungamento della gravidanza e/o distocia materna e conseguente mortalità perinatale sono stati notati nel ratto alle dosi più elevate.

Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

Ketorolac è risultato non mutageno, non cancerogeno, non ha indotto sensibilizzazione nella cavia ed è sprovvisto di attività immunogenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Etanolo, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Ketorolac è compatibile con aminofillina, xilocaina, morfina, meperidina, dopamina, insulina ed eparina mischiate insieme in soluzione contenuta in una sacca per fleboclisi per somministrazione e.v., ma non può essere mischiato a morfina, meperidina, prometazina o idrossizina in una siringa.

6.3 Validità

36 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro ambrato di tipo I – confezione da 3 fiale da 1 ml

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DR. REDDY'S S.r.l. – Via Fernanda Wittgens, 3 -20123 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KETOROLAC DR. REDDY'S - 3 fiale da 30 mg i.m./e.v. AIC n. 038276010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

1 dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012