

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KETOROLAC PENZA 30 mg/ml soluzione iniettabile
KETOROLAC PENZA 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KETOROLAC PENZA 30 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamolo 30 mg

Eccipiente con effetto noto:

KETOROLAC PENZA soluzione iniettabile contiene 12,3 vol. % di etanolo per dose.
KETOROLAC PENZA soluzione iniettabile contiene meno di 23 mg di sodio per fiala.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

KETOROLAC PENZA 20 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamolo 20 mg

Eccipienti con effetto noto:

KETOROLAC PENZA gocce orali, soluzione contiene metile e propile p-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KETOROLAC PENZA gocce orali, soluzione

KETOROLAC PENZA è indicato **soltanto** nel trattamento **a breve termine (massimo 5 giorni)** del dolore post operatorio di grado moderato.

KETOROLAC PENZA soluzione iniettabile

KETOROLAC PENZA somministrato per via intramuscolare od 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 PENZA somministrato endovena può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

KETOROLAC PENZA soluzione iniettabile è inoltre indicato nel trattamento del dolore

dovuto a coliche renali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KETOROLAC PENZA gocce orali, soluzione

Attenzione: La durata di trattamento non deve superare i 5 giorni.

Adulti

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

La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg (pari a 10 gocce di soluzione), secondo necessità, ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 40 mg/die.

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.

La formulazione gocce orali è particolarmente indicata nei pazienti con difficoltà di deglutizione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita.

L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni (vedere sezione 4.3).

KETOROLAC PENZA soluzione iniettabile

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.

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 (vedere paragrafo 4.4).

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.

Popolazione pediatrica

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.

Coliche renali

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

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

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

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- A causa della possibilità di sensibilità crociata KETOROLAC PENZA 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 attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.**
- **Severa insufficienza cardiaca.**

- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica > 442 µmol/l).
- 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 sezione 4.5).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- KETOROLAC PENZA inibisce la funzione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato l'uso nella profilassi analgesica prima della chirurgia 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 PENZA è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

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

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

L'uso concomitante di KETOROLAC PENZA con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-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 PENZA 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 PENZA, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di KETOROLAC PENZA dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità (vedere paragrafo 4.6).

Effetti gastrointestinali

KETOROLAC PENZA 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 PENZA ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.5).

I FANS, compreso ketorolac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite dall'anastomosi gastrointestinali. Si raccomandano una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza ketorolac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

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.

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 (vedere anche sezioni 4.1, 4.2, 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. 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 gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del 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 reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono KETOROLAC PENZA 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.

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi)

Reazioni anafilattiche (incluse ma non solo, anafilassi, broncospasmo, flushing, rash, ipotensione, edema della laringe e angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina o ketorolac. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (es. asma) e polipi nasali. Reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere esito fatale. Pertanto, KETOROLAC PENZA deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

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 cicloossigenasi-2 e alcuni FANS (in particolare ad alte dosi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio 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 es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti renali

KETOROLAC PENZA, al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibisce la sintesi delle prostaglandine, potendo causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.

Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con ketorolac e altri FANS nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione della volemia e/o del flusso ematico renale, dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti la somministrazione di ketorolac o altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza.

Pertanto KETOROLAC PENZA, 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 PENZA, si dovrebbe usare cautela in pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, è controindicato l'uso di KETOROLAC PENZA in pazienti con valori di creatinina sierica superiori a $> 442 \mu\text{mol/l}$. Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

Ritenzione idrica e edema

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

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica dovuta a cirrosi non subiscono alcuna modifica clinicamente importante nella clearance o nell'emivita di ketorolac. Possono verificarsi aumenti borderline di uno o più test di funzionalità epatica. Queste anomalie possono essere transitorie, rimanere invariate, o progredire continuando la terapia. Aumenti sierici significativi (oltre 3 volte superiori al valore normale) di glutammato piruvato transaminasi (SGPT/ALT) o glutammato ossalacetato transaminasi (SGOT/AST) si sono verificati in studi clinici controllati in meno dell'1% dei pazienti. KETOROLAC PENZA deve essere interrotto se si sviluppano segni clinici e sintomi consistenti di malattie epatiche o se si verificano manifestazioni sistemiche.

Effetti ematologici

Ketorolac inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento. Ketorolac non deve essere somministrato a pazienti con disturbi 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.) somministrata a scopo profilattico (vedere sezione 4.3).

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati riportati ematomi post-operatori e 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 sezione 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 sezione 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 PENZA deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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 (vedere 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 sezione 4.2).

Popolazione pediatrica

KETOROLAC PENZA è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2) e altri FANS: deve essere evitato l'uso contemporaneo di KETOROLAC PENZA ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Corticosteroidi: l'uso concomitante di KETOROLAC PENZA con corticosteroidi aumenta il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere sezione 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): l'uso concomitante di KETOROLAC PENZA e di agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) aumenta il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere sezione 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere sezione 4.4). KETOROLAC PENZA inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombossano 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 PENZA.

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

Pentossifillina: l'uso contemporaneo di pentossifillina può aumentare il rischio di sanguinamento.

Metotressato, litio: come per altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, la somministrazione contemporanea di KETOROLAC PENZA 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.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. 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 cicloossigenasi può portare ad 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 PENZA 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.

Probenecid: 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 sezione 6.2.

Furosemide: KETOROLAC PENZA può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica.

Ketorolac soluzione iniettabile ha ridotto la risposta diuretica al furosemide nei soggetti sani normovolemici di circa il 20%, quindi si deve prestare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'impiego di KETOROLAC PENZA è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, in prossimità o durante il parto e durante l'allattamento (vedere sezione 4.4).

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 primo e secondo trimestre di gravidanza, Ketorolac Pensa non dev'essere somministrato se non strettamente necessario.

Se è somministrato a donne che intendono iniziare una gravidanza o durante il primo o secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa e la durata del trattamento la più breve possibile.

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 occorrere 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.

Allattamento

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

Fertilità

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.

L'uso di KETOROLAC PENZA come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di KETOROLAC PENZA 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

KETOROLAC PENZA, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza capogiri, insonnia o depressione, compromettendo la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: 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, iperkaliemia, iponatriemia.

Disturbi psichiatrici: pensiero anormale, 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, edema orbitale.

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 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 sezione 4.4).

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 fatale, in particolare negli anziani (vedere sezione 4.4).

Dopo somministrazione di KETOROLAC PENZA 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 (vedere 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 necrosi tossica epidermica (molto raramente).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollachiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome urenico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco.

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, aumento di peso.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei; codice ATC: M01AB15.

Il principio attivo di KETOROLAC PENZA è Ketorolac trometamolo, medicinale 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 di 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 somministrato i.m. alla dose di 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, 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, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame proteico di ketorolac.

Il Volume di distribuzione è 0,11 L/Kg.

Biotrasformazione

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

DL 50 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 Elenco degli eccipienti

KETOROLAC PENZA 30 mg/ml soluzione iniettabile

Alcool etilico, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

KETOROLAC PENZA 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Acido citrico anidro, sodio di idrogeno fosfato diidrato, metile-paraidrossibenzoato, propile-paraidrossibenzoato, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo ricostituzione della soluzione iniettabile:

In accordo con le norme di buona pratica farmaceutica, le soluzioni endovenose devono essere preparate al momento dell'infusione. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente ed eventuali residui scartati.

Validità dopo l'apertura del flacone di gocce orali, soluzione:
Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

KETOROLAC PENSA 30 mg/ml soluzione iniettabile

Fiale di vetro di tipo I color ambra; confezione da 3 fiale da 1 ml

KETOROLAC PENSA 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Flacone di vetro tipo III color ambra da 10 ml

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Towa Pharmaceutical S.p.A.

Via Enrico Tazzoli, 6

20154 Milano

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KETOROLAC PENSA 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale 1 ml A.I.C. n.
037745015

KETOROLAC PENSA 20 mg/ml gocce orali soluzione - flacone 10 ml A.I.C.
n. 037745027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/01/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO