

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketorolac Claris 10 mg/ml soluzione iniettabile
Ketorolac Claris 30 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 10 mg di ketorolac trometamolo in 1 ml di soluzione.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 2,93 mg di sodio.

Ogni fiala contiene 30 mg di ketorolac trometamolo in 1 ml di soluzione.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 1,71 mg di sodio.

Ketorolac Claris 10 mg/ml soluzione iniettabile e Ketorolac Claris 30 mg/ml soluzione iniettabile contiene una piccola percentuale di etanolo (alcol), 100 mg per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione iniettabile per via intramuscolare o endovenosa in bolo, da trasparente a giallo chiaro con pH della soluzione compreso tra 6,90-7,90.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile è indicato nel trattamento a breve termine del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo.

Il trattamento deve essere iniziato solo negli ospedali. La durata massima del trattamento è di due giorni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile è da somministrare per via intramuscolare o endovenosa in bolo. Le dosi per via endovenosa in bolo devono essere somministrate in un tempo non inferiore ai 15 secondi. Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere utilizzato per la somministrazione epidurale o spinale.

Il tempo di insorgenza dell'effetto analgesico è simile sia in seguito a somministrazione endovenosa sia intramuscolo ed è approssimativamente di 30 minuti. L'analgesia massima si verifica entro una o due ore dalla somministrazione e la durata media è in genere di 4-6 ore.

L'aggiustamento del dosaggio deve avvenire in relazione all'intensità del dolore e alla risposta del paziente.

La somministrazione di dosi multiple continue giornaliere di ketorolac per via intramuscolare o endovenosa non deve superare i due giorni perché gli eventi avversi possono aumentare con l'uso

prolungato. Vi è una limitata esperienza di dosaggio per periodi più lunghi in quanto la maggior parte dei pazienti viene trasferita a farmaci per via orale o non è più necessaria una terapia analgesica dopo il primo periodo di trattamento.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti con l'uso della più bassa dose efficace per la durata più breve necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Adulti

La dose iniziale raccomandata di ketorolac iniettabile è di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg da ripetersi ogni 4-6 ore, se necessario. Nel periodo post-operatorio iniziale, Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile può essere somministrato più spesso ogni due ore, se necessario. Deve essere somministrata la dose efficace più bassa e non deve essere superata una dose totale giornaliera di 90 mg per pazienti non-anziani e di 60 mg per pazienti anziani, pazienti con disfunzioni renali e pazienti con peso inferiore a 50 kg. La durata massima del trattamento non deve superare i due giorni.

Ridurre il dosaggio in pazienti di peso inferiore a 50kg.

Possono essere utilizzati contemporaneamente analgesici oppioidi (ad esempio morfina, petidina), e possono essere richiesti per ottenere un effetto analgesico ottimale nel periodo post-operatorio precoce, quando il dolore è più intenso. Ketorolac non interferisce con il legame degli oppioidi e non aggrava la depressione respiratoria o la sedazione oppioide-correlata. Quando utilizzato in associazione con Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile per via i.m/e.v., la dose giornaliera di oppioide è di solito inferiore a quella normalmente richiesta. Tuttavia, si devono considerare gli effetti collaterali da oppioidi, in particolare nei casi di chirurgia giornaliera.

Per i pazienti che ricevono Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile per via parenterale e che passano a ketorolac trometamolo compresse per via orale, la dose totale giornaliera combinata non deve superare i 90 mg (60 mg per pazienti anziani, per pazienti con insufficienza renale e per pazienti con peso inferiore a 50 kg) e il componente orale non deve superare i 40 mg il giorno in cui viene effettuata il passaggio di formulazione. I pazienti devono essere passati alla terapia orale appena possibile.

Anziani

Gli anziani sono a maggior rischio di gravi conseguenze di reazioni avverse. Se l'utilizzo di un FANS è considerato necessario, deve essere usata la dose minima efficace e per il più breve tempo possibile. Il paziente deve essere monitorato regolarmente per emorragia gastrointestinale durante la terapia con FANS.

Non deve essere superata una dose totale giornaliera di 60 mg (vedere paragrafo 4.4).

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata ancora stabilita. L'uso di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile è pertanto controindicato nei bambini al di sotto di 16 anni.

Insufficienza renale

Controindicato nei pazienti con insufficienza renale da severa a moderata; ridurre il dosaggio in caso di insufficienza minore (non superare 60 mg/die e.v. o i.m) (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ketorolac è controindicato nei pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso ketorolac, uno qualsiasi degli eccipienti o altri FANS e nei pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi delle prostaglandine inducono reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti). Tali reazioni hanno incluso asma, rinite, angioedema o orticaria.

Ketorolac è anche controindicato in:

- pazienti con una storia di asma
- bambini al di sotto dei 16 anni.

Ketorolac è controindicato nei pazienti con emorragia gastrointestinale attiva o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale o nei pazienti con perforazione dovuta ad una precedente terapia con FANS. Storia di ulcera peptica/emorragia o ulcera peptica/emorragia ricorrente attiva (due o più episodi distinti dimostrati di ulcerazione o sanguinamento).

Come con altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con grave insufficienza cardiaca, epatica e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Ketorolac è controindicato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (creatinina sierica > 160 µmol/l) o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.

Ketorolac è controindicato in gravidanza, durante il travaglio, il parto o l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica prima dell'intervento chirurgico a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed è controindicato durante gli interventi chirurgici a causa del maggior rischio di sanguinamento.

Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, di conseguenza, controindicato in pazienti con sanguinamento cerebrovascolare sospetto o accertato, nei pazienti che hanno subito operazioni con un alto rischio di emorragia o emostasi incompleta e in quelli ad alto rischio di emorragie, come quelli con diatesi emorragiche, incluso disturbi della coagulazione.

E' inoltre controindicato nei pazienti in terapia con anticoagulanti, quali warfarin ed eparina a basso dosaggio (2500 – 5000 unità ogni 12 ore).

Ketorolac è controindicato nei pazienti che stanno assumendo ASA o altri FANS (incluso gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2).

Ketorolac soluzione iniettabile è controindicato nella somministrazione neurassiale (epidurale o intratecale) per il suo contenuto di alcol.

La combinazione di ketorolac con oxpentifillina è controindicata.

Il trattamento concomitante con ketorolac e probenecid o sali di litio è controindicato.

Ketorolac è controindicato in pazienti con sindrome completa o parziale di polipi nasali, angioedema o broncospasmo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

I medici devono essere consapevoli del fatto che in alcuni pazienti il sollievo dal dolore non avviene prima di 30 minuti dopo la somministrazione endovenosa o intramuscolare.

L'uso di Ketorolac in concomitanza con FANS, incluso gli inibitori selettivi delle ciclossigenasi-2, deve essere evitato.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la durata più breve necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito).

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale:

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.

In uno studio di sorveglianza post-marketing non-randomizzato in-ospedale, sono stati osservati aumenti di tassi di emorragia gastrointestinale clinicamente gravi in pazienti <65 anni di età che hanno ricevuto una dose media giornaliera di ketorolac >90 mg via intramuscolare rispetto ai pazienti trattati con oppioidi parenterali.

I pazienti 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.

In pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione, e negli anziani, il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso ketorolac endovenoso. Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali clinicamente severo è dose-dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (ad es. 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 sezione 4.5). Questo rischio di sanguinamento gastrointestinale e perforazione è comune a tutti FANS. Rispetto ai giovani adulti, gli anziani hanno una maggiore emivita plasmatica e ridotta clearance plasmatica di ketorolac. Un intervallo più prolungato è consigliabile (vedere paragrafo 4.2).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere esacerbata (vedere paragrafo 4.8). 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. Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con ketorolac il trattamento deve essere sospeso.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia come corticosteroidi orali, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

L'uso in pazienti che assumono anticoagulanti come il warfarin è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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 endovenoso. 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 endovenoso. Precedenti di ulcera peptica aumentano la possibilità di gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con ketorolac.

Effetti ematologici:

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere somministrato nei pazienti che presentano disturbi della coagulazione. I pazienti in terapia anticoagulante possono

essere soggetti ad un aumentato rischio di sanguinamento se, contemporaneamente, viene somministrato Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile. L'uso concomitante di ketorolac, eparina a basso dosaggio (2500 - 5000 unità ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani non è stato ampiamente studiato e può anche essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento. I pazienti già sotto terapia con anticoagulanti o che necessitano di basse dosi di eparina non devono ricevere ketorolac. I pazienti che stanno ricevendo altre terapie farmacologiche che interferiscono con l'emostasi devono essere attentamente osservati se viene somministrato Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile. In studi clinici controllati, l'incidenza di sanguinamento post-operatorio clinicamente significativo è stata inferiore all'1%.

Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento. Nei pazienti con sanguinamento normale si è verificato un aumento del tempo di sanguinamento ma non al di fuori del normale intervallo di 2-11 minuti. A differenza degli effetti prolungati da aspirina, la funzionalità piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione di ketorolac.

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati segni di sanguinamento post-operatori in associazione all'uso peri-operatorio di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile via endovenosa o intramuscolare. Pertanto, ketorolac non deve essere usato in pazienti che hanno subito operazioni con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta. Deve essere usata cautela in situazioni in cui è critico ottenere una rigorosa emostasi, ad es. in chirurgia estetica o chirurgia giornaliera, in casi di resezione della prostata o tonsillectomia. Ematomi e altri segni di emorragia ed epistassi sono stati riportati con l'uso di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile. I medici devono essere consapevoli della somiglianza dal punto di vista farmacologico di ketorolac ad altri farmaci non steroidei anti-infiammatori che inibiscono la ciclo-ossigenasi e del rischio di sanguinamento, in particolare negli anziani.

Reazioni cutanee:

gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di tali reazioni all'inizio della terapia: l'insorgenza delle reazioni si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

LES e malattia mista del tessuto connettivo:

nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo ci può essere un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Sodio/ritenzione di fluidi in pazienti con patologie cardiovascolari ed edema periferico:

si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poichè, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema.

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che hanno assunto FANS incluso ketorolac e quindi deve essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:

poichè sono stati riportati ritenzione di fluidi 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. Deve essere effettuata una simile valutazione prima di iniziare il trattamento in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo).

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica:

si richiede cautela nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione del volume del sangue e/o flusso ematico renale, dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad una insufficienza renale conclamata. I pazienti a rischio maggiore di questa reazione sono quelli deperiti a causa della perdita di sangue o di grave disidratazione, quelli con disfunzione renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, anziani e quelli che stanno assumendo diuretici. In questi pazienti deve essere monitorata la funzione renale. L'interruzione della terapia con FANS è di solito seguita da un recupero dello stato di pre-trattamento. Una inadeguata sostituzione di fluido/sangue durante l'intervento chirurgico, che porta ad ipovolemia, può provocare una disfunzione renale che può essere aggravata dalla somministrazione di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile.

Pertanto, l'ipovolemia deve essere corretta e deve essere effettuato un attento monitoraggio dell'urea sierica, della creatinina e della diuresi fino a quando il paziente ritorna normovolemico. In pazienti in dialisi renale, la clearance di ketorolac si è ridotta a circa la metà rispetto al valore normale e l'emivita è aumentata di circa tre volte (vedere paragrafo 4.3).

Effetti renali:

come con altri FANS ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, perchè è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine.

Si richiede cautela in quanto è stata osservata tossicità renale associata all'uso di ketorolac e altri FANS nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione del volume del sangue e/o 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 un altro FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad uno scompenso o insufficienza renale. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con ketorolac o con altri FANS è di solito seguita da un recupero dello stato di pre-trattamento.

Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, con l'uso di ketorolac, sono stati riportati aumenti delle concentrazioni sieriche di urea, creatinina e potassio che si possono verificare dopo una dose.

Pazienti con funzione renale compromessa: poichè ketorolac e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere usato in pazienti con disfunzione renale grave-moderata (valori di creatinina sierica maggiori di 160 micromol/l). Pazienti con insufficienza renale minore devono ricevere una dose ridotta di ketorolac (non superiore a 60 mg/giorno intramuscolare o endovenosa.) e il loro stato renale deve essere attentamente monitorato.

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 (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 Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile deve essere

interrotto se si sviluppano segni clinici e sintomi consistenti di malattie epatiche o se si verificano manifestazioni sistemiche.

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi):

reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (inclusi, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, vampate di calore, rash, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità all'aspirina, ad altri FANS o al ketorolac endovena. Queste reazioni possono verificarsi anche in individui con una storia di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma) e polipi nasali. Reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in pazienti con completa o parziale sindrome da polipi nasali, angioedema e broncospasmo.

Precauzioni per la fertilità:

l'uso di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile, come qualsiasi altro farmaco noto per inibire la sintesi di cicloossigenasi/prostaglandine, può ridurre la fertilità e non è raccomandato nelle donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, dovrebbe essere considerata la sospensione di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile.

Ritenzione di fluidi ed edema:

ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati riportati in alcuni pazienti che hanno assunto ketorolac e quindi deve essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Si consiglia cautela quando viene somministrato in concomitanza metotrexato, poichè è stato osservato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, possono aumentarne la tossicità.

Uso pediatrico:

Ketorolac compresse non è raccomandato per l'uso nei bambini. Ketorolac somministrato per via parenterale non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Abuso e dipendenza:

Ketorolac non provoca dipendenza. Non sono stati osservati sintomi di astinenza a seguito di una brusca interruzione di ketorolac endovena.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ketorolac ha un'elevata percentuale di legame alle proteine plasmatiche umane (media 99,2%) e il legame è concentrazione-dipendente.

I seguenti medicinali non devono essere co-somministrati con Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile:

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere usato con altri ASA o altri FANS compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, dal momento che il rischio di indurre gravi eventi avversi correlati ai FANS può essere aumentato (vedere paragrafo 4.3).

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

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile è controindicato in combinazione con anticoagulanti come il warfarin in quanto la co-somministrazione di FANS e anticoagulanti può aumentare l'effetto anti-coagulante (vedere paragrafo 4.3).

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac con farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di

anticoagulante (warfarin), profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento.

E' stato riportato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica di litio. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio durante la terapia con ketorolac.

Probenecid non deve essere somministrato in concomitanza con ketorolac a causa degli aumenti della concentrazione plasmatica e dell'emivita di ketorolac.

I FANS non devono essere utilizzati per otto-dodici giorni dopo la somministrazione di mifepristone poiché possono ridurne gli effetti.

I seguenti medicinali devono essere co-somministrati con cautela in associazione a Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile:

come per tutti i FANS, si deve usare cautela nella somministrazione con corticosteroidi a causa dell'aumentato rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4) quando gli agenti anti-piastrinici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono combinati con FANS.

Quando ketorolac viene somministrato in concomitanza con oxpentifillina, vi è una maggiore tendenza al sanguinamento.

E' stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, potrebbero aumentarne la tossicità.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 µg/ml), il legame di ketorolac è stato ridotto di circa il 99,2- 97,5%, pari a un incremento potenziale duplice della concentrazione plasmatica di ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di ketorolac con le proteine.

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

La co-somministrazione con diuretici può portare ad un ridotto effetto diuretico e aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.

Come per tutti i FANS si consiglia cautela quando viene co-somministrata la ciclosporina a causa del maggiore rischio di nefrotossicità.

Esiste un possibile rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati con tacrolimus.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. Il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) quando gli ACE-inibitori e/o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono combinati con i FANS. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente titolati e idratati e dovrebbe essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

Se i FANS sono co-somministrati con glicosidi cardiaci possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici del glicoside cardiaco.

Ketorolac ha dimostrato di ridurre la necessità di una terapia analgesica concomitante con oppioidi, quando viene utilizzato per il sollievo del dolore postoperatorio.

La somministrazione orale di ketorolac compresse dopo un pasto ricco di grassi ha determinato un ritardo e una riduzione del picco di concentrazione di ketorolac di circa 1 ora. Gli antiacidi non hanno influenzato il grado di assorbimento.

I dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppo di convulsioni.

I FANS somministrati con zidovudina aumentano il rischio di tossicità ematologica. Ci sono prove di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti emofiliaci HIV (+) che ricevono contemporaneamente un trattamento con zidovudina e ibuprofene.

Non ci sono prove in studi su animali o umani che ketorolac trometamolo induca o inibisca la capacità degli enzimi epatici di metabolizzare se stesso o altri farmaci. Quindi Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non dovrebbe alterare la farmacocinetica di altri farmaci dovuta a meccanismi di induzione enzimatica o inibizione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In considerazione degli effetti noti dei FANS sul sistema cardiovascolare fetale (rischio di chiusura del dotto arterioso) ketorolac è controindicato durante la gravidanza, il travaglio o il parto.

La sicurezza di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile durante una gravidanza nella donna non è stata stabilita. Non c'è stata evidenza di teratogenicità in studi su ratti o conigli a dosi di ketorolac tossiche per la madre. Nel ratto sono stati visti un prolungamento del periodo di gestazione e/o un ritardo nel parto. Sono state riportate anomalie congenite in associazione con la somministrazione di FANS nell'uomo, ma queste anomalie hanno avuto una bassa frequenza e non seguono alcun modello distinguibile.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/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 postimpianto e di mortalità embrionale-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 la 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.

Vedere il paragrafo 4.4 relativo alla fertilità femminile.

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

Travaglio e Parto:

Ketorolac è controindicato durante il travaglio ed il parto poichè, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale ed inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

Può verificarsi una aumentata tendenza al sanguinamento sia nella madre che nel bambino (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento:

Ketorolac e i suoi metaboliti hanno dimostrato di passare nel feto e nel latte degli animali. Ketorolac è stato rilevato a basse concentrazioni nel latte materno; pertanto ketorolac è controindicato in madri che stanno allattando.

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

Alcuni pazienti possono avvertire capogiri, sonnolenza, stanchezza, disturbi visivi, mal di testa, vertigini, insonnia o depressione durante l'uso di Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile. Se i pazienti avvertono questi o altri effetti indesiderati simili, non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Post Marketing

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti trattati con ketorolac endovena.; le frequenze degli eventi segnalati non sono noti, perchè sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcere, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, melena, ematemesi, stomatite, stomatite ulcerativa, eruttazione, flatulenza, esofagite, ulcera gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, senso di pienezza, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Infezione: meningite asettica (specialmente in pazienti con disturbi autoimmuni esistenti come lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo) con sintomi come torcicollo, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia.

Inoltre sono stati osservati porpora, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi, reazioni anafilattoidi, reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale, reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vampate di calore, rash, ipotensione, edema laringeo.

Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma e polipi nasali).

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

Disturbi psichiatrici: pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, stati di torpore. Sono stati osservati confusione e stimolazione.

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

Patologie dell'occhio: visione anormale, disturbi della visione, neurite ottica.

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

Patologie renali e urinarie: insufficienza renale acuta, aumento della frequenza urinaria, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, ritenzione urinaria, oliguria, sindrome uremico-emolitica, dolore al fianco (con o senza ematuria + - azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di ketorolac endo-vena segni di insufficienza renale, come ad esempio aumenti di creatinina e di potassio.

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco.

Patologie vascolari: ipertensione, ipotensione, ematomi, vampate, pallore, emorragia della ferita post-operatoria.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Sebbene ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile con ketorolac.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: asma, dispnea, edema polmonare. Inoltre è stata osservata epistassi.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: dermatite esfoliativa, rash maculopapulare, prurito, orticaria, porpora, angioedema, sudorazione, reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).

Inoltre è stato osservato eritema multiforme e fotosensibilità cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, disturbo funzionale.

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

Inoltre sono stati osservati malessere, affaticamento e aumento di peso.

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

Anomalie di laboratorio: vedere la sezione post marketing (Effetti indesiderati).

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Singoli sovradosaggi di ketorolac sono stati associati in differenti circostanze a dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione, ulcera peptica e/o gastrite erosiva e disfunzione renale, che si sono risolti dopo sospensione del trattamento.

Può insorgere sanguinamento gastrointestinale. Raramente possono insorgere ipertensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma dopo ingestione di FANS, ma sono rari.

Sono stati anche osservati mal di testa, dolore epigastrico, disorientamento, eccitazione, sonnolenza, vertigini, tinnito e svenimenti.

Sono stati riportati rari casi di diarrea e convulsioni occasionali.

Sono state riportate reazioni anafilattoidi con l'assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

Trattamento

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non ci sono antidoti specifici. La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal flusso sanguigno.

Bisogna utilizzare carbone attivo entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica. In alternativa, negli adulti, bisogna effettuare una lavanda gastrica entro un'ora dall'ingestione di un overdose potenzialmente pericolosa per la vita.

Bisogna verificare che la diuresi sia buona. La funzionalità renale ed epatica deve essere attentamente monitorata. I pazienti devono essere osservati per almeno quattro ore dopo l'ingestione di quantità potenzialmente tossiche. Convulsioni prolungate o frequenti devono essere trattate con diazepam per endovena. In base alla condizione clinica del paziente potrebbero essere indicate altre misure.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei derivati dell'acido acetico e sostanze correlate.

Codice ATC: M01AB15

Ketorolac è un potente agente analgesico della classe degli antinfiammatori non-steroidi (FANS). Non è un oppioide e non ha effetti sui recettori degli oppioidi. Il suo meccanismo d'azione è quello di inibire il sistema enzimatico della ciclo-ossigenasi e quindi la sintesi delle prostaglandine e dimostra un minimo effetto antinfiammatorio alla sua dose analgesica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrazione intramuscolare: dopo somministrazione intramuscolare di 30 mg, ketorolac trometamolo viene rapidamente e completamente assorbito con una concentrazione plasmatica media al picco di 2,2 µg/ml. L'influenza esercitata dall'età, dalla funzionalità renale ed epatica sulla emivita plasmatica terminale e sulla clearance totale media sono riportate nella tabella seguente (stimato su una singola dose di 30 mg i.m. di ketorolac).

Soggetto	Clearance totale (l/h/Kg) media (intervallo)	Emivita terminale (h) media (intervallo)
Soggetti normali (n = 54)	0,023 (0,010 – 0,046)	5,3 (3,5 – 9,2)
Pazienti con disfunzione epatica (n = 7)	0,029 (0,013 – 0,066)	5,4 (2,2 – 6,9)
Pazienti con disfunzione renale (n = 25) (creatinina sierica 160-430 micromol/l)	0,016 (0,005 – 0,043)	10,3 (5,9 – 19,2)
Pazienti in dialisi renale (n = 9)	0,016 (0,003 – 0,036)	13,6 (8,0 – 39,1)
Soggetti anziani sani (n = 13) (età media 72)	0,019 (0,013 – 0,034)	7,0 (4,7 – 8,6)

Somministrazione endovenosa: La somministrazione endovenosa di una singola dose di 10 mg di ketorolac trometamolo ha determinato una concentrazione plasmatica media di picco di 2,4 µg/ml che si verifica in media 5,4 minuti dopo la somministrazione, con una emivita plasmatica terminale di eliminazione di 5,1 ore, un volume medio di distribuzione di 0,15 l/kg e una clearance plasmatica totale di 0,35 ml/min/kg.

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. Nessuna variazione nella clearance si è verificata con somministrazioni di dosi croniche. La principale via di escrezione di ketorolac e dei suoi metaboliti è renale: il 91,4% (media) di dose somministrata viene trovata nelle urine e il 6,1% (media) nelle feci.

Più del 99% del ketorolac nel plasma è legato alle proteine in un ampio intervallo di concentrazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di 18 mesi in topi con dosi orali di ketorolac trometamolo di 2 mg/kg/giorno (0,9 volte superiore l'esposizione umana sistemica alla dose raccomandata i.m o e.v di 30 mg quattro volte al giorno, in base all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica [AUC]), e uno studio di 24 mesi nei ratti con dosi di 5 mg/kg/giorno (0,5 volte superiore l'AUC umana), non ha mostrato alcuna evidenza di tumorigenicità.

Ketorolac trometamolo non è risultato mutageno nel test di Ames, nel test di sintesi non programmata del DNA e di riparazione e nel test di mutazione in avanti. Ketorolac trometamolo non ha causato rotture cromosomiche nel test del micronucleo *in vivo* nel topo. A 1590 µg/ml e a concentrazioni più elevate, ketorolac trometamolo ha aumentato l'incidenza di aberrazioni cromosomiche in cellule ovariche di criceto cinese.

Non si è verificata alcuna compromissione della fertilità in ratti maschi o femmine a cui sono stati somministrati, rispettivamente, dosi orali di ketorolac trometamolo 9 mg/kg (0,9 volte superiore l'AUC umana) e 16 mg/kg (1,6 volte superiore l'AUC umana).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96%)
Cloruro di sodio
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere mescolato in piccoli volumi (ad esempio in una siringa) con solfato di morfina, petidina cloridrato, prometazina cloridrato o idrossizina cloridrato poiché potrebbe verificarsi la precipitazione di ketorolac.

E' compatibile con una soluzione fisiologica allo 0,9%, destrosio al 5%, soluzione di Ringer e di Ringer lattato.

6.3 Periodo di validità

Non aperto: 24 mesi.

Dopo l'apertura: Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di utilizzo e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le fiale nella confezione originale per proteggerle dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non refrigerare o congelare. Non utilizzare se è presente particolato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ketorolac Claris 10 mg/ml e 30 mg/ml soluzione iniettabile è disponibile in fiale monodose contenenti 1 ml di soluzione in scatole da 5, 10 e 25 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso intramuscolare o iniezione endovenosa in bolo.
Solo per uso singolo. Gettare eventuali rimanenze.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Claris Lifesciences (UK) LTD
Crewe Hall, Golden Gate Lodge, Crewe
Cheshire, CW1 6UL
Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ketorolac Claris 10 mg/ml Soluzione iniettabile - 5 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593019
Ketorolac Claris 10 mg/ml Soluzione iniettabile - 10 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593021
Ketorolac Claris 10 mg/ml Soluzione iniettabile - 25 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593033
Ketorolac Claris 30 mg/ml Soluzione iniettabile - 5 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593045
Ketorolac Claris 30 mg/ml Soluzione iniettabile - 10 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593058
Ketorolac Claris 30 mg/ml Soluzione iniettabile - 25 fiale da 1 ml monodose – AIC n. 043593060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO