

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketorolac Aurobindo 30 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 30 mg di ketorolac trometamina.

Eccipiente con effetti noti: etanolo, sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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.

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.

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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso ketorolac o altri FANS e 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).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Asma.
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Come per gli altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con **severa insufficienza cardiaca**.
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Pazienti con insufficienza renale moderata o severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) o pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.

- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con ASA o altri FANS e con Sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Nella profilassi analgesica prima della chirurgia e durante gli interventi chirurgici, perché aumenta il rischio di sanguinamento, a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate.
- Pazienti che sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- Durante il terzo trimestre di gravidanza, il travaglio, il parto e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Attenzione: La soluzione iniettabile contiene etanolo, pertanto è controindicato l'uso per **via neuroassiale (epidurale o intratecale)**.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

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 paragrafo 4.1, 4.2 e 4.3).

L'uso di ketorolac in concomitanza con 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 necessaria per controllare i sintomi.

Prima di iniziare la terapia con Ketorolac Aurobindo 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.

Precauzioni relative alla fertilità

L'uso di Ketorolac Aurobindo, come di qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità e non è consigliato in 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.

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 paragrafo 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.

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.

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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

pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati. Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi elevate di FANS, incluso ketorolac, in pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione, e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo 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 acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia infiammatoria intestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere esacerbata (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli 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.

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 paragrafo 4.5).

Come per gli altri FANS, l'incidenza e la gravità di complicanze gastrointestinali possono aumentare con l'aumentare della dose e la durata del trattamento con ketorolac. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente, soprattutto nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore di 60 mg/die di ketorolac. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con ketorolac.

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 (anafiltoidi)

Reazioni anafilattiche (anafiltoidi) (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 anafiltoidi, come anafilassi, possono avere esito fatale. Pertanto, ketorolac 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 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.

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

Come con altri FANS, ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e con una storia di malattia renale perché è un potente inibitore della 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. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, cirrosi epatica o epatiti gravi, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con ketorolac o altri antiinfiammatori non steroidei è di solito seguita da un recupero dello stato di pre-trattamento.

Pazienti con funzione renale compromessa

Poiché ketorolac e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, durante il trattamento con Ketorolac Aurobindo 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 442 µmol/l.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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 poiché, 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 assumono FANS incluso ketorolac e quindi dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione e condizioni simili.

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 Aurobindo qualora si manifestassero evidenze di grave compromissione epatica.

Effetti ematologici

Ketorolac inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento.

Ketorolac non deve essere somministrato nei pazienti che hanno disturbi della coagulazione.

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 terapia anticoagulante, compreso warfarin, profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità per 12 ore) e destrani, può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

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

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi 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. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Ketorolac non deve essere somministrato in concomitanza con probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

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

Abuso e dipendenza

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

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

INFORMAZIONI SU ALCUNI ECCIPIENTI:

Ketorolac Aurobindo 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. 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.

Vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando gli agenti antiaggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) sono combinati con i FANS (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS, il rischio di indurre gravi effetti indesiderati FANS-correlati può essere aumentato.

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

Quando ketorolac viene somministrato in concomitanza con probenecid sono stati riportati diminuzione della clearance plasmatica e del volume di distribuzione di ketorolac, aumentata concentrazione plasmatica di ketorolac e aumentata emivita di ketorolac.

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

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.

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 trometamina con le proteine.

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

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.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antiipertensivi. 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 dovrebbe essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito.

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

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ketorolac è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio, il parto o l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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 di 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 aumenti 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 embrione-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.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Ketorolac Aurobindo può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, Ketorolac Aurobindo non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ketorolac Aurobindo è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a Ketorolac Aurobindo per diversi giorni dalla 20^a settimana di

gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Ketorolac Aurobindo deve essere interrotto.

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

- il feto a:
 - tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
 - disfunzione renale (vedere sopra);
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
 - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, Ketorolac Aurobindo è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Ketorolac deve essere somministrato solo se necessario durante i primi due trimestri di gravidanza.

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

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.

Travaglio e parto

Ketorolac è controindicato durante il travaglio ed il parto poiché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale con gravi conseguenze per la respirazione del nascituro ed inibire le contrazioni uterine con eventuale ritardo del parto, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

Allattamento

Ketorolac e i suoi metaboliti sono stati identificati nel feto e nel latte di animali. 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 qualsiasi farmaco che inibisce la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità e non è consigliato in 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.

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

Ketorolac Aurobindo, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

Alcuni pazienti possono avvertire sonnolenza, capogiri, vertigini, insonnia o depressione con l'uso di ketorolac. Se i pazienti avvertono questo o altri effetti indesiderati simili, devono usare cautela nello svolgimento di attività che richiedono attenzione.

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

4.8 Effetti indesiderati

Post-marketing

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti trattati con ketorolac; le frequenze degli eventi segnalati non sono noti, perché 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 ulcera peptica, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, ematemesi, stomatite, stomatite ulcerativa, eruttazione, esofagite, ulcera gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati a seguito della somministrazione di ketorolac. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

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

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

Disturbi psichiatrici: pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, irritabilità, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, sonnolenza, confusione.

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

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

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), poliuria, pollachiuria. Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi, dopo una dose di ketorolac, segni di insufficienza renale, come ad esempio, ma non solo, aumenti di creatinina e di potassio.

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco.

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

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib 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 (per esempio infarto del miocardio o ictus). Sebbene ketorolac non abbiamo 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.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

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

Esami diagnostici: aumento del tempo di sanguinamento, aumento 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

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.

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.

Va eventualmente adottata terapia di supporto e a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio/antireumatico non steroideo.
Codice ATC: M01AB15.

Il principio attivo di Ketorolac Aurobindo 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 collageno.

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 plasmatici 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 plasmatici 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 plasmatici 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, 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 metabolici sono derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%), tutti inattivi.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di ketorolac e dei suoi metabolici 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

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

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

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

Etanolo, sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

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 mischiato a morfina, meperidina, prometazina o idrossizina in una siringa.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiale di vetro ambrato di tipo I.
Confezione da 3 fiale da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914, Malta

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ketorolac Aurobindo 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 1 ml (AIC n. 038205023)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/05/2008

Data del rinnovo più recente: 12/05/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO