

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție injectabilă conține ketorolac trometamol 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru de soluție conține etanol (96%) 100 mg și sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, slab gălbuie, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ketorolac Trometamol Rompharm este indicat în tratamentul pe termen scurt al durerilor acute, mai ales post-operatorii, de intensitate moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Timpul de instalare al efectului analgezic după administrarea intramusculară și intravenoasă este similar și este de aproximativ 30 minute, efectul analgezic maxim apare în decurs de 1-2 ore.

Durata medie a efectului analgezic este, în general, de 4-6 ore.

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

Administrarea continuă intramusculară sau intravenoasă a dozelor zilnice multiple de ketorolac trometamol nu trebuie să depășească 2 zile deoarece reacțiile adverse se pot intensifica dacă se

administrează o perioadă mai lungă. Există experiență limitată privind administrarea pe o perioadă îndelungată deoarece la majoritatea pacienților s-a făcut trecerea la administrare orală sau nu a fost necesară medicația analgezică după acest timp.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg ketorolac trometamol apoi, dacă este necesar, se pot administra doze de 10 - 30 mg, la 4 - 6 ore. Dacă este necesar, în perioada post-operatorie imediată, Ketorolac Trometamol Rompharm poate fi administrat la fiecare 2 ore.

Se recomandă administrarea dozei minime eficiente.

Doza zilnică maximă recomandată este de 90 mg ketorolac trometamol (3 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm) pentru adulți și de 60 mg ketorolac trometamol (2 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm) pentru vârstnici, pacienți cu insuficiență renală și pacienți cu greutatea sub 50 kg.

Durata maximă de tratament este de 2 zile.

La pacienții care au primit ketorolac trometamol pe cale intravenoasă sau intramusculară și la care s-a făcut trecerea la administrarea orală de ketorolac, doza zilnică totală a ambelor forme farmaceutice administrate nu trebuie să depășească 90 mg ketorolac trometamol (3 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm) la adulți și 60 mg ketorolac trometamol (2 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm) la vârstnici, pacienți cu insuficiență renală, pacienți cu greutatea sub 50 kg.

De asemenea, dozele administrate oral nu trebuie să depășească 40 mg ketorolac trometamol în ziua în care s-a efectuat trecerea de la administrarea intramusculară sau intravenoasă la administrarea orală. Se recomandă trecerea la administrarea orală cât mai curând posibil.

La pacienții cu greutate sub 50 kg dozele trebuie reduse.

Analgezicele opioide (de exemplu: morfina, petidina) pot fi administrate concomitent dacă sunt necesare pentru un efect analgezic optim sau pentru efectele lor anxiolitice și/sau sedative.

Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml nu este un analgezic opioid.

Ketorolac trometamol nu interferează cu legarea de proteine a opioidelor și nu determină creșterea deprimării respiratorii sau creșterea sedării dată de opioide.

Când opioidele sunt utilizate în asociere cu Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml administrat intramuscular sau intravenos, doza zilnică de opioide trebuie să fie mai mică decât în mod obișnuit. Totuși, reacțiile adverse ale opioidelor trebuie luate în considerare, în special în ziua intervenției chirurgicale.

Vârstnici (peste 65 ani)

Vârstnicii prezintă un risc crescut de reacții adverse severe. Dacă administrarea antiinflamatoarelor este considerată necesară, trebuie administrată doza minimă eficientă pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru sângerare gastro-intestinală în timpul tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 60 mg ketorolac

trometamol (2 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm). La pacienții cu greutate sub 50 kg dozele trebuie reduse.

Pacienți cu insuficiență renală

Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.3). Doza zilnică totală este de 60 mg ketorolac trometamol (2 fiole Ketorolac Trometamol Rompharm).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți nu au fost stabilite. De aceea, Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml este contraindicat copiilor sub 16 ani.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Ketorolac Trometamol Rompharm se administrează intramuscular sau intravenos în bolus. Bolusul intravenos trebuie administrat în mai mult de 15 secunde. Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml nu poate fi administrat epidural sau intratecal. Tratamentul trebuie inițiat și administrat de către personal calificat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ketorolac sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și la pacienții la care aspirina și alți inhibitori ai sintezei de prostaglandine induc reacții alergice (la astfel de pacienți s-au observat reacții severe de tip anafilactic) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ketorolac este contraindicat la pacienții cu istoric de astm bronșic.

Ketorolac este contraindicat la pacienții cu sindrom parțial sau complet de polipi nazali, angioedem sau bronhospasm.

Ca și alte AINS, ketorolac este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, insuficiență hepatică și insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Ketorolac este contraindicat la pacienții cu afectare renală moderată sau severă (creatinina serică > 160 μmol/litru) sau la pacienții cu risc de insuficiență renală datorată depleției de volum sau deshidratării.

Ketorolac este contraindicat la pacienții cu ulcer peptic activ, antecedente de sângerări gastro-intestinale, ulcerație sau perforație, la pacienții cu sângerări gastro-intestinale sau perforații active relaționate cu terapia anterioară cu AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer peptic sau hemoragie gastro-intestinală și la pacienții cu hemoragie gastro-intestinală activă (două sau mai multe episoade de ulcerații sau sângerări).

Ketorolac inhibă funcția plachetară și este, ca urmare, contraindicat la pacienții cu hemoragie cerebrovasculară suspectată sau confirmată, la pacienții cu operații cu risc crescut de hemoragie sau hemostază incompletă și la cei cu risc crescut de sângerare, de exemplu, cei cu diateză hemoragică, inclusiv tulburări de coagulare.

Ketorolac este contraindicat la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulante orale, inclusiv warfarină și doze mici de heparină (2500 - 5000 UI la 12 ore).

Ketorolac este contraindicat la pacienții care utilizează în mod curent acid acetilsalicilic sau alte AINS (inclusiv inhibitori de ciclooxigenază-2).

Combinarea dintre ketorolac și oxpentifilină (pentoxifilină), săruri de litiu, probenecid este contraindicată.

Ketorolac este contraindicat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani.

Ketorolac este contraindicat în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

Ketorolac este contraindicat ca analgezic preoperator profilactic, datorită inhibării agregării plachetare și este contraindicat intraoperator datorită riscului crescut de sângerare.

Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml soluție injectabilă este contraindicat pentru administrarea neuraxială (epidurală sau intratecală) datorită conținutului său în alcool etilic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Probele epidemiologice sugerează că ketorolacul poate fi asociat cu un risc ridicat de toxicitate gastrointestinală severă, relaționat cu alte AINS, în special când este utilizat fără a respecta indicațiile specialiștilor și/sau pentru perioade lungi de timp (vezi de asemenea pct. 4.1, 4.2 și 4.3).

Medicul trebuie să țină cont de faptul că la unii pacienți ameliorarea durerii nu apare după 30 minute de la administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Utilizarea ketorolac trometamol concomitent cu AINS inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi minimizate utilizând cea mai mică doză eficientă pentru durata cea mai scurtă necesară controlării simptomelor.

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență ridicată de reacții adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale sau perforații care pot fi letale (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastrointestinale, prezentate mai jos). Pacienții tărâți par să tolereze mai puțin bine ulcerația sau sângerarea decât ceilalți. Cele mai multe evenimente gastrointestinale letale asociate cu medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene au avut loc la pacienții vârstnici și/sau tărâți.

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerația și perforația:

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerația sau perforația, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS, incluzând și tratamentul cu ketorolac și poate surveni în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau pe fondul unor precedente personale de evenimente gastro-intestinale.

Riscul de sângerări gastro-intestinale, ulcerații sau perforații este mai mare odată cu mărirea dozelor de AINS incluzând și tratamentul cu ketorolac administrat intravenos la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă acesta este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la pacienții vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai scăzută doză disponibilă. Terapia combinată cu agenți protectori (de exemplu: misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită concomitent aspirină în doză scăzută sau alte medicamente care probabil măresc riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special dacă sunt vârstnici, trebuie să anunțe orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerare gastro-intestinală), în special în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții care primesc medicație concomitentă care poate mări riscul de ulcerării sau sângerări, cum ar fi corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante, cum ar fi warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de anticoagulante, cum ar fi warfarina, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn), deoarece acestea pot fi agravate (vezi pct. 4.8). Atunci când se produce sângerare gastro-intestinală sau ulcerării la pacienții tratați cu ketorolac trometamol intravenos, tratamentul trebuie întrerupt.

Ca în cazul altor AINS, incidența și severitatea complicațiilor gastro-intestinale poate crește cu creșterea dozei și duratei tratamentului cu ketorolac trometamol administrat intravenos. Riscul de hemoragie gastro-intestinală semnificativă clinic este dependent de doză. Această afirmație este valabilă în special la pacienții vârstnici care primesc o doză medie zilnică de ketorolac trometamol administrat intravenos mai mare de 60 mg/zi. Antecedentele de ulcer peptic cresc probabilitatea de apariție a unor complicații gastro-intestinale serioase în cursul tratamentului cu ketorolac trometamol.

Efecte hematologice:

Utilizarea ketorolac trometamol la pacienții cu tulburări ale coagulării trebuie făcută cu multă prudență și acești pacienți trebuie monitorizați foarte atent. Deși studiile nu indică interacțiuni semnificative între ketorolac trometamol și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a terapiei care afectează hemostaza, inclusiv a terapiei anticoagulante (de exemplu, warfarina) în doze terapeutice, a heparinei în doze profilactice (2500-5000 UI la 12 ore) și a dextranului, se poate asocia cu un risc crescut de sângerare. Administrarea ketorolac trometamol la acești pacienți trebuie făcută extrem de prudent, iar acești pacienți trebuie monitorizați atent.

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

Reacții cutanate:

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate serioase, unele chiar letale, cum ar fi dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct 4.8). Se pare că pacienții sunt expuși unui risc mai mare al acestor reacții la începutul tratamentului. Tratamentul cu ketorolac trebuie întrerupt la primele semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Retenția sodică/hidrică în bolile cardiovasculare și edemul periferic:

Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă deoarece au fost raportate retenție hidrică și edem în asociere cu terapia AINS.

Au fost observate retenție hidrică, hipertensiune și edem periferic la unii pacienți care utilizau AINS, inclusiv ketorolac, și, ca urmare, acesta trebuie prescris cu prudență la pacienții cu decompensare cardiacă, hipertensiune sau boli similare.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea coxibilor și a anumitor AINS (în special în doze mari și tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Cu toate că nu a fost demonstrat că ketorolac crește posibilitatea evenimentelor trombotice cum ar fi infarctul miocardic, datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru ketorolac.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ketorolac numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Efecte renale:

Ca și alte AINS, fiind un inhibitor potent al sintezei de prostaglandine, ketorolac trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afectarea funcției renale sau cu o afecțiune renală în antecedente. Prudența se impune, deoarece s-a observat toxicitate renală la utilizarea ketorolac sau a altor AINS la pacienți în condiții de reducere a volumului sanguin și/sau fluxului sanguin renal, unde prostaglandinele renale au un rol de susținere a perfuziei renale. La acești pacienți administrarea de ketorolac sau alte AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor renale și poate să precipite decompensarea sau insuficiența renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu funcție renală alterată, hipovolemie, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu ketorolac sau alte AINS este urmată de obicei de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Reacții anafilactice (anafilactoid):

Reacții anafilactice (anafilactoid) (incluzând dar nefiind limitate la anafilaxie, bronhospasm, reacții vasomotorii, erupții cutanate, hipotensiune, edem laringian și angioedem) pot apărea la pacienții cu sau fără antecedente de hipersensibilitate la aspirină, alte AINS sau ketorolac. Ele pot apărea și la persoane cu antecedente de angioedem, reactivitate bronhospastică (exemplu astm) și polipi nazali. Reacțiile anafilactoid, ca și anafilaxia, pot fi fatale. Ca urmare, ketorolac trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente astmatice și la cei cu sindroame complete sau parțiale de polipoză nazală, angioedem sau bronhospasm.

Precauții asupra fertilității:

Utilizarea ketorolac intravenos, ca orice medicament care inhibă ciclooxigenaza/ sinteza de prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ketorolac la femeile cu dificultăți de a rămâne însărcinate sau care efectuează teste de fertilitate.

Retenția hidrică și edemul:

La utilizarea ketorolac s-au raportat retenție hidrică, hipertensiune și edem și, ca urmare, acesta trebuie prescris cu prudență la pacienți cu decompensare cardiacă, hipertensiune sau condiții similare. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de probenecid deoarece au fost raportate modificări ale farmacocineticii ketorolacului în această combinație.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de metotrexat deoarece a fost raportat că unele medicamente care inhibă sinteza prostaglandinei reduc clearance-ul metotrexatului și pot crește astfel toxicitatea acestuia.

Utilizarea la copii:

Ketorolac Trometamol Rompharm 30 mg/ml soluție injectabilă este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Abuzul și dependența de medicamente:

Ketorolacul nu are potențial de dependență. Nu au fost observate simptome de sevraj după întreruperea bruscă a tratamentului cu ketorolac.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 100 mg de alcool (etanol) per fiecare ml. Cantitatea per 1 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2,5 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată asocierea ketorolac trometamol cu alte AINS, oxpentifilină (pentoxifilină), probenecid și săruri de litiu (vezi pct. 4.3).

De asemenea, este contraindicată asocierea ketorolac trometamol cu antiagregante plachetare, anticoagulante orale și heparină (vezi pct. 4.3).

Anticoagulante: AINS pot mări efectele anticoagulantelor cum ar fi warfarina (vezi pct. 4.4). Ketorolacul inhibă agregarea plachetară, reduce concentrațiile tromboxanului și prelungeste timpul de sângerare. Spre deosebire de efectele prelungite de către aspirină, funcția plachetară revine la normal între 24-48 ore după oprirea tratamentului cu ketorolac.

Deși studiile nu indică o interacțiune semnificativă între ketorolac și warfarină sau heparină, utilizarea concomitentă a ketorolacului și a terapiei care afectează coagularea, incluzând dozele terapeutice de medicamente anticoagulante (warfarină), dozele mici profilactice de heparină (2500-5000 UI la 12 ore) și dextransii, poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare.

La pacienții care utilizează în mod curent acid acetilsalicilic sau alte AINS, riscul reacțiilor adverse serioase provocate de AINS poate fi mărit.

Atunci când ketorolacul este administrat concomitent cu oxpentifilină (pentoxifilină), tendința de sângerare este mai mare.

Medicamente antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc mărit de sângerări gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Corticosteroizi: risc mărit de ulceratii gastrointestinale sau sângerări (vezi pct. 4.4).

Probenecidul nu trebuie administrat concomitent cu ketorolacul din cauza creșterii concentrațiilor plasmaticice ale ketorolacului și a timpului plasmatic de înjumătățire.

S-a observat că unele medicamente inhibitoare ale sintezei prostaglandinelor reduc clearance-ul metotrexatului și este posibil ca astfel să se mărească toxicitatea acestuia.

Inhibarea clearance-ului litiului renal care duce la mărirea concentrației plasmatice a litiului a fost raportată cu unele medicamente inhibitoare ale sintezei prostaglandinei. Au fost raportate cazuri de mărire a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Ketorolacul trometamol nu alterează legarea de proteine a digoxinei. Studiile *in vitro* arată că la concentrații terapeutice ale salicilatului (300 μg/ml), legarea ketorolacului s-a redus de la aproximativ 99,2% la 97,5% reprezentând o creștere potențială de 2 ori a concentrațiilor plasmatice ale ketorolacului nelegat. Concentrațiile terapeutice de digoxină, warfarină, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenitoină și tolbutamidă nu afectează legarea de proteine a ketorolacului trometamol.

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

AINS pot reduce efectul diureticelor și al produselor medicale antihipertensive. Riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate fi mărit la unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici) atunci când inhibitori ECA și/sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sunt combinați cu AINS. De aceea, combinația trebuie folosită cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă cu chinolone datorită riscului de apariție a convulsiilor.

S-a arătat că ketorolacul reduce necesitatea de analgezice opioide concomitente atunci când este prescris pentru ameliorarea durerilor postoperatorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitate

Utilizarea ketorolac, ca orice medicament care inhibă ciclooxigenaza/ sinteza de prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână însărcinate. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ketorolac la femeile cu dificultăți de a rămâne gravide sau care efectuează teste de fertilitate. Vezi pct. 4.4 cu privire la fertilitatea feminină.

Sarcină

La om, nu s-au efectuat studii clinice care să evidențieze efecte teratogene.

Ca și la alte antiinflamatoare nesteroidiene, în cursul trimestrului trei de sarcină, ketorolac trometamol favorizează închiderea prematură a canalului arterial. Administrată în perioada perinatală poate provoca sângerări abundente.

Ketorolac este contraindicat în timpul sarcinii, travaliului, nașterii sau alăptării (vezi pct. 4.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan, de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se

presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în creșterea riscului de pierdere a sarcinii pre și post-implantare și a mortalității embrio-fetale. În plus, creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, au fost raportate la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ketorolac nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă ketorolac este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână însărcinată sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul sarcinii, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune:

Fetusul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- Disfuncție renală, care poate progresa la insuficiență renală cu oligohidraminoza;

Mama și nou-născutul la sfârșitul sarcinii la:

- Eventuala prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant plachetar care poate să apară chiar și la doze foarte mici.
- Inhibarea contracțiilor uterine care rezultă în întârzierea sau prelungirea travaliului.

Ketorolacul traversează placentă în proporție de până la 10%.

Travaliu și naștere

Ketorolac este contraindicat în travaliu și la naștere deoarece, prin efectul său inhibitor al sintezei de prostaglandine, poate avea efecte adverse asupra circulației fetale și poate inhiba contracțiile uterine, crescând astfel riscul de hemoragie uterină.

Mamele care alăptează

Ketorolacul a fost detectat în laptele uman, în concentrații reduse. În perioada alăptării este contraindicată administrarea ketorolac.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unii pacienți pot prezenta amețeală, vertij, insomnie sau depresie la utilizarea ketorolac trometamol. Dacă pacienții au aceste efecte adverse sau altele similare, ei trebuie să manifeste prudență în desfășurarea activităților care necesită alertă corticală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

După punerea pe piață

Următoarele reacții adverse pot apărea la pacienții care utilizează ketorolac trometamol. Frecvențele evenimentelor adverse nu sunt cunoscute, deoarece acestea sunt raportate în mod voluntar de către un procent necunoscut al populației.

Tulburări gastro-intestinale:

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere peptice, ulcerații, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, în mod special la vârstnici (vezi pct.

4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, eructație, esofagită, ulceratii gastro-intestinale, sângerări rectale, pancreatită, gură uscată, exacerbări ale colitelor și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Infecții și infestări:

Meningită aseptică (în special la pacienții cu afecțiuni autoimune existente, cum ar fi lupus eritematos sistemic, boală mixtă de țesut conjunctiv), cu simptome cum ar fi rigiditatea gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice:

Trombocitopenie.

Tulburări ale sistemul imunitar:

Anafilaxie, reacții anafilactoide cum este anafilaxia, care pot avea deznodământ fatal, reacții de hipersensibilitate cum ar fi bronhospasm, erupții, hipotensiune, edem laringian.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Anorexia, hiperkalemia, hiponatremia.

Tulburări psihice:

Tulburări de gândire, depresie, insomnie, anxietate, nervozitate, reacții psihotice, vise anormale, halucinații, euforie, incapacitate de concentrare, somnolență.

Tulburări ale sistemul nervos:

Cefalee, amețeală, convulsii, parestezii, hiperkinezie, tulburări ale gustului.

Tulburări oculare:

Tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare:

Tinitus, pierderea auzului, vertij

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Insuficiență renală acută, creșterea frecvenței urinare, nefrită interstițială, sindrom nefrotic, retenție urinară, oligurie, sindrom hemolitic uremic, durere în flancuri (cu sau fără hematurie și/sau azotemie). Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, semnele de afectare renală cum ar fi (dar nu numai) creșterea creatininei și a potasiului seric, pot apărea chiar după o singură doză de ketorolac trometamol.

Tulburări cardiace:

Palpitații, bradicardie, insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare:

Hipertensiune, hipotensiune, hematom, înroșirea feței, paloare, hemoragia plăgii postoperatorii.

Datele din experiențele clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea coxibilor și unele AINS (în special în doze mari) poate fi asociată cu o creștere ușoară a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau atac cerebral). Cu toate că nu s-a demonstrat că ketorolacul mărește

evenimentele trombotice, cum ar fi infarctul miocardic, sunt insuficiente datele care exclud un astfel de risc pentru ketorolac.

Tulburări ale sistemul genital și sânului:

Infertilitate la femei.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Astm, dispnee, edem pulmonar.

Tulburări hepatobiliare:

Hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Dermatită exfoliativă, erupție maculopapulară, prurit, purpură, angioedem, transpirație, reacții buloase cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (foarte rar).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Sete excesivă, astenie, edem, reacții la locul injecției, febră, dureri toracice.

Investigații diagnostice:

Timp de sângerare crescut, uree serică mărită, creatinina mărită, anomalii ale probelor funcționale hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Supradozele unice de ketorolac trometamol au fost asociate variabil cu dureri abdominale, greață, vărsături, hiperventilație, ulcer peptic și/sau gastrită erozivă și disfuncție renală, care s-au corectat după întreruperea administrării.

Pot apărea sângerări gastrointestinale. De asemenea, pot apărea hipertensiune, insuficiență renală acută, depresie respiratorie și comă după utilizarea de AINS, însă în cazuri rare.

Au fost raportate reacții anafilactoide la utilizarea terapeutică de AINS și acestea pot apărea și în caz de supradoză.

Tratament:

Se administrează tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Nu există antidot specific. Dializa nu elimină semnificativ ketorolacul din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene; derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, codul ATC: M01AB15

Ketorolac trometamol nu este un analgezic opioid. Ketorolac inhibă sinteza prostaglandinelor și poate fi considerat un analgezic cu acțiune periferică deoarece nu s-au evidențiat efecte asupra receptorilor opioidi. Este un medicament nesteroidian cu activitate antiinflamatoare și antipiretică slabă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketorolac trometamol este absorbit rapid și complet după administrare intramusculară, realizându-se o concentrație plasmatică maximă de 2,2 micrograme/ml, care apare la aproximativ 50 minute de la administrarea unei singure doze de 30 mg ketorolac trometamol.

Peste 99% din ketorolac trometamol din plasmă este legat de proteine.

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

Hemodinamica pacienților nu este alterată de administrarea parenterală a ketorolac trometamol.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate efecte teratogene la iepurii care au primit doze orale de până la 3,6 mg/kg și zi. Nu s-au evidențiat efecte carcinogene în studiile pe termen lung efectuate la șoareci (2 mg/kg și zi echivalent cu o doză parenterală maximă recomandată la om).

Nu au fost evidențiate efecte mutagene în testul Ames și în alte teste de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol 96%

Clorură de sodiu

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu soluție 1M

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric (soluții 1M pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se recomandă amestecarea într-un volum mic (de exemplu, în seringă) cu sulfat de morfină, clorhidrat de petidină, clorhidrat de prometazină, clorhidrat de hidroxizină deoarece poate să apară precipitarea ketorolac trometamolului.

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

Compatibilitatea ketorolacului cu alte medicamente este necunoscută.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună, clasa hidrolitică I, prevăzute cu inel de rupere, conținând 1 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, clasa hidrolitică I, prevăzute cu inel de rupere, conținând 1 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni, cod 075100, Jud. Ilfov

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13067/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .