

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oversano 30 mg/3 ml ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα περιέχει 30 mg ketorolac trometamol σε 3 ml διαλύματος.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

3 ml ενέσιμου διαλύματος Oversano περιέχουν περίπου 8.74 mg νατρίου. Το ενέσιμο διάλυμα Oversano περιέχει μικρή ποσότητα αιθανόλης, 300 mg ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές προς υποκίτρινο διάλυμα για ενδομυϊκή ή εφάπαξ (bolus-ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση) ενδοφλέβια ένεση.

Το pH του διαλύματος είναι ανάμεσα στο 7,1 και το 7,8.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oversano ενδείκνυται για τη βραχυπρόθεσμη διαχείριση του μέτριου έως σοβαρού οξέος μετεγχειρητικού πόνου.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο σε νοσοκομείο. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι δύο ημέρες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Oversano προορίζεται για χορήγηση με ενδομυϊκή ή εφάπαξ (bolus-ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση) ενδοφλέβια ένεση.

Οι εφάπαξ (bolus-ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση) ενδοφλέβιες δόσεις θα πρέπει να δίνονται σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 δευτερολέπτων ανά ml.

Το Oversano δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για επισκληρίδιο ή ενδοραχιαία χορήγηση.

Ο χρόνος έως την έναρξη της αναλγητικής δράσης μετά την ενδοφλέβια (IV) και ενδομυϊκή (IM) χορήγηση είναι κατά προσέγγιση 30 λεπτά, με την μέγιστη αναλγησία να εμφανίζεται εντός μίας έως δύο ωρών. Η μέση διάρκεια της αναλγησίας είναι γενικά τέσσερις έως έξι ώρες.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα του πόνου και την απόκριση του ασθενούς.

Η χορήγηση συνεχόμενων πολλαπλών ημερησίων δόσεων ketorolac ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ημέρες, διότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αυξηθούν με την παρατεταμένη χρήση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δεδομένου ότι μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών ή έχουν στραφεί σε από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, ή δεν απαιτούν αναλγητική θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Oversano είναι 10 mg, που ακολουθείται από 10 έως 30 mg κάθε τέσσερις έως έξι ώρες, ανάλογα με τις απαιτήσεις. Στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο, το Oversano μπορεί να δίνεται κάθε δύο ώρες, αν χρειαστεί. Πρέπει να δίνεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η ολική ημερήσια δόση των 90 mg για μη ηλικιωμένους και 60 mg για ηλικιωμένους, ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και ασθενείς κάτω από 50 kg. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ημέρες.

Μειωμένη δοσολογία σε ασθενείς κάτω των 50 kg.

Οπιοειδή αναλγητικά (π.χ. μορφίνη, πεθιδίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα, και μπορεί να χρειάζονται στις αρχές της μετεγχειρητικής περιόδου, όταν ο πόνος είναι πιο έντονος, για βέλτιστη αναλγητική δράση. Το ketorolac δεν παρεμβαίνει στην δέσμευση των οπιοειδών και δεν επιδεινώνει τη σχετιζόμενη με τα οπιοειδή αναπνευστική καταστολή ή την καταστολή. Όταν χρησιμοποιούνται οπιοειδή σε συνδυασμό με Oversano IM / IV, η ημερήσια δόση είναι συνήθως μικρότερη από ότι απαιτείται κανονικά. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών θα πρέπει να εξακολουθούν να λαμβάνονται υπόψη, ειδικά για χειρουργικές επεμβάσεις μίας ημέρας.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερικά Oversano και οι οποίοι αλλάζουν σε από του στόματος δισκία Ketorolac Trometamol, η συνολική συνδυαστική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90 mg (60 mg για τους ηλικιωμένους, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς κάτω των 50 kg) και το από του στόματος συστατικό δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg την ημέρα που γίνεται η αλλαγή του σκευάσματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να αλλάζουν σε από του στόματος θεραπεία το συντομότερο δυνατό.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συνεπειών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν ένα ΜΣΑΦ θεωρείται απαραίτητο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΣ). Η ολική ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, το προϊόν δεν συστήνεται για χρήση σε παιδιά κάτω των 16 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μείωση της δοσολογίας σε μικρότερης σοβαρότητας δυσλειτουργία (που δεν υπερβαίνει τα 60 mg / ημέρα IV ή IM) (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως εμφανίσει υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε άλλα ΜΣΑΦ και ασθενείς στους οποίους η ασπιρίνη ή οι άλλοι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις (σε αυτούς τους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί σοβαρές αντιδράσεις τύπου αναφυλαξίας). Τέτοιες αντιδράσεις περιλαμβάνουν άσθμα, ρινίτιδα, αγγειοοίδημα ή κνίδωση.

Το ketorolac αντενδείκνυται επίσης σε:

- άτομα με ιστορικό άσθματος
- παιδιά κάτω των 16 ετών.

Το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ή ενεργή γαστρεντερική αιμορραγία ή διάτρηση, σχετιζόμενη με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ, ιστορικό επαναλαμβανόμενου ή ενεργό πεπτικό έλκος/ αιμορραγία (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλκωσης ή αιμορραγίας).

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού > 160 μmol / l) ή σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας λόγω υποογκαιμίας ή αφυδάτωσης.

Το ketorolac αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη, τον τοκετό, την γέννα ή την γαλουχία (βλ παράγραφο 4.6).

Το ketorolac αντενδείκνυται ως προφυλακτική αναλγησία πριν από χειρουργική επέμβαση λόγω αναστολής της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της επέμβασης λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Το ketorolac αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και επομένως αντενδείκνυται σε ασθενείς με εικαζόμενη ή επιβεβαιωμένη εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή με ελλιπή αιμόσταση και σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας όπως αυτούς με αιμορραγική διάθεση, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών πήξης.

Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης και χαμηλών δόσεων ηπαρίνης (2500 - 5000 μονάδες ανά 12 ώρες).

Το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2).

Το ενέσιμο διάλυμα ketorolac αντενδείκνυται για χορήγηση από τον νευραξονα (επισκληρίδιο ή ενδοραχιαία) λόγω της περιεκτικότητάς του σε αλκοόλ.

Αντενδείκνυται ο συνδυασμός του ketorolac με την πεντοξυφυλλίνη.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με ketorolac και άλατα προβενεσίδης ή λιθίου.

Το ketorolac αντενδείκνυται σε ασθενείς με πλήρες ή μερικό σύνδρομο ρινικών πολύποδων, αγγειοοίδημα ή βρογχόσπασμο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ketorolac: Επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι το ketorolac μπορεί να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, σε σχέση με ορισμένα άλλα ΜΣΑΦ, ειδικά όταν χρησιμοποιείται για μη εγκεκριμένες ενδείξεις και / ή για παρατεταμένες περιόδους (βλ. επίσης παράγραφο 4.1, 4.2 και 4.3).

Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε μερικούς ασθενείς μπορεί να μην εμφανιστεί ανακούφιση από τον πόνο έως 30 λεπτά μετά τη χορήγηση IV ή IM.

Η ταυτόχρονη χρήση ketorolac με ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων κυκλοοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και τους γαστρεντερικούς και τους καρδιαγγειακούς κινδύνους παρακάτω).

Γαστρεντερικό έλκος, αιμορραγία και διάτρηση

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με ketorolac, ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών εκδηλώσεων.

Σε μια μη τυχαιοποιημένη, ενδο-νοσοκομειακή, μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης, παρατηρήθηκαν αυξημένοι ρυθμοί κλινικά σοβαρών γαστρεντερικών αιμορραγιών σε ασθενείς κάτω των 65 ετών οι οποίοι έλαβαν μέση ημερήσια δόση άνω των 90 mg ketorolac IM σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν οπιοειδή παρεντερικά.

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Οι εξασθενημένοι ασθενείς φαίνεται να έχουν μικρότερη ανεκτικότητα στο έλκος και την αιμορραγία σε σχέση με τους άλλους. Η πλειοψηφία των θανατηφόρων γαστρεντερικών συμβάντων που σχετίζονται με χρήση ΜΣΑΦ εμφανίζονται σε ηλικιωμένους και/ή εξασθενημένους ασθενείς. Ο κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος με την αύξηση των δόσεων των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ketorolac IV, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν εμπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. Παράγραφο 4.3), και στους ηλικιωμένους. Ο κίνδυνος κλινικά σοβαρής αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα είναι δοσοεξαρτώμενος. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Συνδυασμένη θεραπεία με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για αυτούς τους ασθενείς καθώς επίσης για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη χαμηλή δόση ασπιρίνης ή άλλα φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο γαστρεντερικών παρενεργειών (βλ. Παρακάτω και παράγραφο 4.5). Αυτός ο σχετιζόμενος με την ηλικία κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας και διάτρησης είναι κοινός σε όλα τα ΜΣΑΦ.

Σε σύγκριση με τους νεαρούς ενήλικες, οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα και μειωμένη κάθαρση πλάσματος του ketorolac. Συστήνεται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων (Βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn), καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν τυχόν ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία) ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Όταν εμφανίζεται γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ketorolac IV, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως είναι τα από του στόματος κορτικοστεροειδή, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως η ασπιρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη αντενδείκνυται (βλ παράγραφο 4.3).

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η επίπτωση και η σοβαρότητα των γαστρεντερικών επιπλοκών μπορεί να αυξηθούν με την αύξηση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας με ketorolac IV. Ο κίνδυνος κλινικά σοβαρής αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα είναι δοσοεξαρτώμενος. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν μέση ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 60 mg / ημέρα ketorolac IV. Ιστορικό πεπτικού έλκους αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αιματολογικές επιδράσεις

Οι ασθενείς με διαταραχές της πήξης δεν πρέπει να λαμβάνουν το Oversano. Οι ασθενείς σε αντιπηκτική

θεραπεία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν τους χορηγηθεί ταυτόχρονα Oversano. Η ταυτόχρονη χρήση ketorolac και προφυλακτικής χαμηλής δόσης ηπαρίνης (2500 - 5000 μονάδες ανα 12 ώρες) και δεξτράνων (dextrans) δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα και μπορεί επίσης να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς που είναι ήδη σε αγωγή με αντιπηκτικά ή που χρειάζονται χαμηλή δόση ηπαρίνης δε πρέπει να λαμβάνουν ketorolac. Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλη φαρμακευτική θεραπεία που παρεμβαίνει στην αιμόσταση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά αν τους χορηγείται Oversano. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η εμφάνιση κλινικά σημαντικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας ήταν μικρότερη από 1%.

Το ketorolac αναστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και παρατείνει τον χρόνο αιμορραγίας. Σε ασθενείς με φυσιολογική αιμόσταση, αυξήθηκαν οι χρόνοι αιμορραγίας, αλλά όχι εκτός του φυσιολογικού εύρους των δύο έως έντεκα λεπτών. Σε αντίθεση με τις παρατεταμένες επιδράσεις της ασπιρίνης, η λειτουργία των αιμοπεταλίων επανέρχεται στο φυσιολογικό εντός 24 έως 48 ωρών μετά την διακοπή του ketorolac.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί μετεγχειρητική αιμορραγία τραύματος σχετιζόμενη με την περιεγχειρητική χρήση του ketorolac IM / IV.

Επομένως, το ketorolac δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή ελλιπούς αιμόστασης. Χρειάζεται προσοχή όταν η αυστηρή αιμόσταση είναι κρίσιμη, π.χ. σε κοσμητικές ή χειρουργικές επεμβάσεις μιας ημέρας, στην εκτομή του προστάτη ή στην αμυγδαλεκτομή. Αιματώματα και άλλες ενδείξεις αιμορραγίας του τραύματος και επίσταξη έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ketorolac IM / IV.

Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τη φαρμακολογική ομοιότητα του ketorolac με άλλα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση και τον κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από αυτές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε συσχέτιση με τη χρήση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η έναρξη των αντιδράσεων συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός του πρώτου μήνα θεραπείας. Το Oversano θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιασδήποτε άλλης ένδειξης υπερευαισθησίας.

ΣΕΛ και μικτή νόσος συνδετικού ιστού

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και νόσους των συνδετικών ιστών μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ παράγραφο 4.8).

Κατακράτηση νάτριου / υγρών σε καρδιαγγειακές καταστάσεις και περιφερικό οίδημα

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης ή / και καρδιακής ανεπάρκειας καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σχετιζόμενα με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κατακράτηση υγρών, υπέρταση και περιφερικό οίδημα έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ketorolac και συνεπώς πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή παρόμοιες καταστάσεις.

Καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές επιδράσεις

Χρειάζεται κατάλληλη παρακολούθηση και πληροφόρηση των ασθενών με ιστορικό υπέρτασης και / ή ήπια έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σχετιζόμενα με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η χρήση κοξιμπών και μερικών ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις) μπορεί να σχετίζονται με ένα μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών

θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Παρόλο που το ketorolac δεν έχει αποδειχθεί να αυξάνει τα θρομβωτικά επεισόδια όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την απόκλιση αυτού του κινδύνου για το ketorolac.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και / ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο πρέπει να τους χορηγηθεί θεραπεία με ketorolac μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση.

Παρόμοια εξέταση θα πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα).

Καρδιαγγειακή, νεφρική και ηπατική βλάβη

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε μείωση του όγκου αίματος και / ή της νεφρικής αιματικής ροής, όπου οι νεφρικές προσταγλανδίνες έχουν υποστηρικτικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει μια δοσοεξαρτώμενη μείωση του νεφρικού σχηματισμού προσταγλανδινών και μπορεί να προκαλέσει εμφανή νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι εκείνοι που έχουν υποογκαιμία εξαιτίας απώλειας αίματος ή σοβαρής αφυδάτωσης, ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, ηλικιωμένοι και αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ τυπικά ακολουθείται με επαναφορά στην κατάσταση πριν από την αγωγή.

Ανεπαρκής αντικατάσταση υγρών / αίματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, που οδηγεί σε υποογκαιμία, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική δυσλειτουργία που θα μπορούσε να επιδεινωθεί όταν χορηγηθεί το Oversano. Συνεπώς, η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθωθεί και να παρακολουθείται στενά η ουρία ορού και η κρεατινίνη και συνιστάται η παραγωγή ούρων μέχρις ότου ο ασθενής έχει φυσιολογικό όγκο αίματος. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε νεφρική αιμοκάθαρση, η κάθαρση του ketorolac μειώθηκε περίπου στο ήμισυ του κανονικού ρυθμού και ο τελικός χρόνος ημιζωής αυξήθηκε περίπου τρεις φορές (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρικές επιδράσεις

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, το ketorolac πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ιστορικό νεφρικής νόσου επειδή είναι ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών. Πρέπει να δίνεται προσοχή καθώς έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα με το ketorolac και άλλα ΜΣΑΦ σε ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε μείωση του όγκου του αίματος και / ή της νεφρικής αιματικής ροής όπου οι νεφρικές προσταγλανδίνες έχουν υποστηρικτικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης.

Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση ketorolac ή άλλων ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη μείωση του νεφρικού σχηματισμού προσταγλανδινών και μπορεί να προκαλέσει εμφανή νεφρική ανεπάρκεια ή βλάβη. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι αυτοί με μειωμένη νεφρική λειτουργία, υποογκαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, εκείνοι που λαμβάνουν διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η διακοπή του ketorolac ή άλλης θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συνήθως ακολουθείται με επαναφορά στην κατάσταση πριν από την αγωγή.

Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, με το ketorolac trometamol έχουν αναφερθεί αυξήσεις της ουρίας ορού, της κρεατινίνης και του καλίου οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά από μία δόση.

Ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας: Δεδομένου ότι το ketorolac trometamol και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 160 micromol / l) δεν πρέπει να λαμβάνουν Oversano. Ασθενείς με μικρότερη νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση ketorolac (που δεν υπερβαίνει τα 60 mg / ημέρα IM ή IV) και η νεφρική τους κατάσταση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία: Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία λόγω κίρρωσης δεν έχουν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην κάθαρση του ketorolac ή τον τελικό χρόνο ημιζωής.

Μπορούν να εμφανιστούν οριακές αυξήσεις στις τιμές μίας ή περισσοτέρων δοκιμών ηπατικής λειτουργίας. Αυτές οι ασυνήθιστες τιμές των δοκιμών μπορεί να είναι παροδικές, μπορεί να παραμείνουν αμετάβλητες ή να εξελιχθούν με την συνέχιση της θεραπείας. Σημαντικές αυξήσεις (μεγαλύτερες από 3 φορές της κανονικής) της γλουταμινικής πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης ορού (SGPT / ALT) ή της γλουταμινικής οξαλοξικής τρανσαμινάσης ορού (SGOT / AST) εμφανίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε λιγότερο από το 1% των ασθενών. Εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα που συνδέονται με ανάπτυξη ηπατικών νόσων, ή εάν εμφανιστούν συστηματικές εκδηλώσεις, το Oversano πρέπει να διακόπτεται.

Αναφυλακτικές (αναφυλακτοειδείς) αντιδράσεις

Αναφυλακτικές (αναφυλακτοειδείς) αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων, αλλά χωρίς να περιορίζονται, σε αναφυλαξία, βρογχόσπασμο, έξαψη, εξάνθημα, υπόταση, λαρυγγικό οίδημα και αγγειοοίδημα) μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη, άλλα ΜΣΑΦ ή ketorolac IV. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε άτομα με ιστορικό αγγειοοίδηματος, βρογχοσυσπαστικής αντιδραστικότητας (π.χ. άσθμα) και με ρινικούς πολύποδες. Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, όπως η αναφυλαξία, μπορεί να έχουν θανατηφόρο αποτέλεσμα. Επομένως, το ketorolac πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσματος και σε ασθενείς με πλήρες ή μερικό σύνδρομο των ρινικών πολύποδων, αγγειοοίδημα και βρογχόσπασμο (βλ. παράγραφο 4.3).

Προφυλάξεις που σχετίζονται με τη γονιμότητα

Η χρήση του Oversano, όπως και οποιουδήποτε φάρμακου που είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολία στο να συλλάβουν ή βρίσκονται σε διερεύνηση γονιμότητας, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Oversano.

Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ketorolac και επομένως πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή παρόμοιες καταστάσεις.

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη, δεδομένου ότι μερικά φάρμακα αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδίνης έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν την κάθαρση της μεθοτρεξάτης και, ως εκ τούτου, πιθανώς να αυξάνουν τοξικότητά της.

Κατάχρηση φαρμάκων και εξάρτηση

Το ketorolac στερείται πιθανότητας εθισμού. Δεν έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα στέρησης μετά από απότομη διακοπή χορήγησης ketorolac IV.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ketorolac συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την ανθρώπινη πρωτεΐνη πλάσματος (μέση τιμή 99,2%) και η δέσμευση είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ΔΕΝ πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με το Oversano:

Το Oversano δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με ακευλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 καθώς ο κίνδυνος επαγωγής σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Το ketorolac αναστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, μειώνει τις συγκεντρώσεις της θρομβοξάνης και παρατείνει τον χρόνο αιμορραγίας. Σε αντίθεση με την παρατεταμένη επίδραση της ασπιρίνης, η λειτουργία των αιμοπεταλίων επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός 24-48 ωρών μετά τη διακοπή της χορήγησης του ketorolac.

Το Oversano αντενδείκνυται σε συνδυασμό με αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη, καθώς η συγχορήγηση ΜΣΑΦ και αντιπηκτικών μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση της αντιθρομβωτικής δράσης (βλ. παράγραφο 4.3).

Παρόλο που οι μελέτες δεν δείχνουν σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ketorolac και βαρφαρίνης ή ηπαρίνης η ταυτόχρονη χρήση ketorolac και θεραπείας που επηρεάζει την αιμόσταση, συμπεριλαμβανομένων των θεραπευτικών δόσεων αντιπηκτικής θεραπείας (βαρφαρίνη), προφυλακτικής χαμηλής δόσης ηπαρίνης (2500-5000 μονάδες ανά 12 ώρες) και δεξτράνων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Με ορισμένα φάρμακα αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αναφερθεί αναστολή της νεφρικής κάθαρσης λιθίου, η οποία οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης λιθίου του πλάσματος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων συγκεντρώσεων λιθίου στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ketorolac.

Η προβενεσίδη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το ketorolac λόγω αύξησης της συγκέντρωσης του ketorolac στο πλάσμα και του χρόνου ημιζωής του.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ΜΣΑΦ για οκτώ έως δώδεκα ημέρες μετά τη χορήγηση μιφεπριστόνης καθώς τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την επίδραση της μιφεπριστόνης.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό με το Oversano πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή:

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή λόγω αυξημένου κινδύνου γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4) όταν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) συνδυάζονται με ΜΣΑΦ.

Όταν το ketorolac χορηγείται ταυτόχρονα με πεντυοξυφυλλίνη, υπάρχει αυξημένη αιμορραγική τάση.

Ορισμένα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν την κάθαρση της μεθοτρεξάτης και κατά συνέπεια αυξάνεται πιθανώς η τοξικότητά της.

Το ketorolac trometamine δεν μεταβάλλει την πρωτεϊνική δέσμευση της διγοξίνης. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις σαλικυλικού (300 μg / ml) η δέσμευση του ketorolac μειώθηκε από περίπου 99,2% σε 97,5% αντιπροσωπεύοντας δυνητική διπλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων μη δεσμευμένου ketorolac στο πλάσμα. Θεραπευτικές συγκεντρώσεις διγοξίνης, βαρφαρίνης, ιβουπροφαίνης, ναπροξένης, πιροξικάμης, ακεταμινοφαίνης, φαινοτοΐνης και τολβουταμίδης δεν άλλαξαν την πρωτεϊνική δέσμευση του ketorolac.

Ενέσιμο διάλυμα ketorolac μείωσε τη διουρητική ανταπόκριση στη φουροσεμίδη σε φυσιολογικού όγκου αίματος υγιά άτομα κατά περίπου 20% επομένως πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Συγχορήγηση με διουρητικά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη διουρητική δράση και αύξηση του κινδύνου νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται κυκλοσπορίνη λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφροτοξικότητας.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας όταν χορηγούνται ΜΣΑΦ με τακρόλιμους.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών

προϊόντων. Ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αντιστρεπτή, μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) όταν ΜΣΑΦ συνδυάζονται με αναστολείς του ΜΕΑ και / ή με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II. Επομένως, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι δόσεις των ασθενών πρέπει να ρυθμίζονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά μετά από αυτήν.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των καρδιακών γλυκοσίδων στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με καρδιακές γλυκοσίδες.

Το ketorolac έχει δείχθει ότι μειώνει την ανάγκη για ταυτόχρονη αναλγησία με οπιοειδή, όταν χορηγείται για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου.

Η από του στόματος χορήγηση των δισκίων Ketorolac μετά από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδήγησε σε μειωμένη μέγιστη συγκέντρωση και καθυστερημένη επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης ketorolac κατά περίπου 1 ώρα. Τα αντιόξινα δεν επηρέασαν την έκταση της απορρόφησης.

Δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με αντιβιοτικά κινολόνης. Ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών.

Τα ΜΣΑΦ που χορηγούνται με ζιδοβουδίνη αυξάνουν τον κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας. Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμάθρωσης και αιματώματος σε HIV (+) αιμοφιλικούς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία ζιδοβουδίνης και ιβουπροφαίνης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ζώα ή σε ανθρώπους ότι το ketorolac trometamol επάγει ή αναστέλλει τα ηπατικά ένζυμα που είναι ικανά να μεταβολίζουν αυτό ή άλλα φάρμακα. Ως εκ τούτου, το Oversano δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων λόγω μηχανισμών επαγωγής ή αναστολής ενζύμων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Λόγω των γνωστών επιδράσεων των ΜΣΑΦ στο εμβρυϊκό καρδιαγγειακό σύστημα (κίνδυνος κλεισίματος του αρτηριακού πόρου), το ketorolac αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού ή της γέννας.

Η ασφάλεια του Oversano κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογένεσης σε αρουραίους ή κουνέλια που μελετήθηκαν σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις ketorolac. Παρατηρήθηκε παράταση της περιόδου κύησης και / ή καθυστερημένος τοκετός στους αρουραίους. Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες σχετιζόμενες με χορήγηση ΜΣΑΦ σε ανθρώπους, ωστόσο είναι χαμηλής συχνότητας και δεν ακολουθούν κανένα ευδιάκριτο μοτίβο.

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την εγκυμοσύνη ή / και την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχιση μετά από χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακές δυσπλασίες αυξήθηκε από λιγότερο από 1%, σε περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και με τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει δείξει ότι οδηγεί σε αυξημένη προ και μετα-εμφυτευτική απώλεια και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, σε ζώα που έλαβαν αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης των προσταγλανδινών ενδέχεται να

εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωφο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση);
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με μείωση του αμνιακού υγρού

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της εγκυμοσύνης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μία δράση αντι-συσσωμάτωσης που μπορεί να εμφανίζεται ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συστολών της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη γυναικεία γονιμότητα.

Το ketorolac διαπερνά τον πλακούντα σε ποσοστό περίπου 10%.

Τοκετός και Γέννα

Το ketorolac αντενδείκνυται στον τοκετό και την γέννα επειδή, μέσω της ανασταλτικής δράσης στη σύνθεση προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την κυκλοφορία του εμβρύου και να εμποδίσει τις συσπάσεις της μήτρας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιμορραγίας της μήτρας.

Μπορεί να υπάρχει αυξημένη τάση αιμορραγίας τόσο για μητέρα όσο και για το παιδί (βλ. παράγραφο 4.3)

Θηλάζουσες μητέρες

Το ketorolac και οι μεταβολίτες του έχειδειχθεί ότι περνούν στο έμβρυο και στο γάλα των ζώων. Το ketorolac έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλές συγκεντρώσεις, επομένως το ketorolac αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία, κόπωση, διαταραχές της όρασης, πονοκεφάλους, ίλιγγο, αϋπνία ή κατάθλιψη με τη χρήση του Oversano. Αν οι ασθενείς βιώσουν αυτές ή άλλες παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν πρέπει να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ketorolac IV. Οι συχνότερες των συμβάντων που έχουν αναφερθεί δεν είναι γνωστές, επειδή αναφέρθηκαν εθελοντικά από πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως. Μπορεί να εμφανιστούν πεπτικά έλκη, έλκη, γαστρεντερική διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μερικές φορές θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά τη χορήγηση έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσπενία, κοιλιακό άλγος / δυσφορία, μέλαινα κένωση, αιματέμεση, στοματίτιδα, ελκώδη στοματίτιδα, ερευγμός, μετεωρισμός, οισοφαγίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση, αιμορραγία από το ορθό, παγκρεατίτιδα, ξηροστομία, αίσθημα πληρότητας, επιδείνωση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλ. παράγραφο 4.4). Λιγότερο συχνά, έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα.

Λοίμωξη: άσηπτη μηνιγγίτιδα. (ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ασθένεια μικτού συνδετικού ιστού), με συμπτώματα όπως δυσκαμψία αυχένα, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, πυρετό ή αποπροσανατολισμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία

Επιπλέον έχουν παρατηρηθεί πορφύρα, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και

αιμολυτική αναιμία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αναφυλαξία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως η αναφυλαξία, μπορεί να έχουν θανατηφόρο αποτέλεσμα. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως έξαρση βρογχόσπασμου, εξάνθημα, υπόταση, λαρυγγικό οίδημα.

Αυτά μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε άτομα με ιστορικό αγγειοοιδήματος, βρογχοσπαστικής αντιδραστικότητας (π.χ. άσθμα και ρινικοί πολύποδες).

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές: ανορεξία, υπερκαλιαιμία, υπονατρίαμια.

Ψυχιατρικές διαταραχές: μη φυσιολογικές σκέψεις, κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, νευρική κατάσταση, ψυχωτικές αντιδράσεις, μη φυσιολογικά όνειρα, ψευδαισθήσεις, ευφορία, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, υπνηλία.

Έχουν παρατηρηθεί σύγχυση και διέγερση.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: κεφαλαλγία, ζάλη, σπασμοί, παραισθησία, υπερκινησία, διαταραχές της γεύσης.

Οφθαλμικές διαταραχές: μη φυσιολογική όραση, οπτικές διαταραχές, οπτική νευρίτιδα.

Διαταραχές των αυτιών: εμβοές, απώλεια ακοής, ίλιγγος.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, διάμεση νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, κατακράτηση ούρων, ολιγουρία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, πόνος στην πλάτη (με ή χωρίς αιματοουρία + - αζωθαιμία). Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη νεφρική σύνθεση προσταγλανδινών. μπορεί να εμφανιστούν ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας (χωρίς να περιορίζονται σε αυτά), όπως αύξηση της κρεατινίνης και του καλίου μετά από μία δόση ketorolac IV.

Καρδιακές διαταραχές: αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές διαταραχές: υπέρταση, υπόταση, αιμάτωμα, έξαψη, ωχρότητα, αιμορραγία μετεγχειρητικού τραύματος.

Κλινικά δεδομένα και επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χρήση κοξιμπών και μερικών ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις) μπορεί να σχετίζεται με ένα μικρό, αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Παρόλο που το ketorolac δεν έχει φανεί να προκαλεί αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον αποκλεισμό αυτού του κινδύνου με το ketorolac.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: γυναικεία στειρότητα.

Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: άσθμα, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί επίσταξη.

Ηπατοχολικές διαταραχές: ηπατίτιδα, χολεστατικός ίκτερος, ηπατική βλάβη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αποφολιωτική δερματίτιδα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα, εφίδρωση, πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (πολύ σπάνια).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί πολύμορφο ερύθημα και φωτοευαισθησία του δέρματος.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: μυαλγία, λειτουργική διαταραχή.

Γενικές διαταραχές και κατάσταση της θέσης χορήγησης: υπερβολική δίψα, αδυναμία, οίδημα, αντιδράσεις και πόνος στο σημείο της ένεσης, πυρετός, πόνος στο στήθος.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί δυσφορία, κόπωση και αύξηση βάρους.

Έρυνες: παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, αυξημένη ουρία ορού, αυξημένη κρεατινίνη, μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμές ηπατικής λειτουργίας.

Εργαστηριακές διαταραχές

Βλ. παράγραφο Μετά την κυκλοφορία (Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημάδια

Υπερδοσολογία με μεμονωμένες δόσεις του Ketorolac έχει συσχετισθεί ποικιλοτρόπως με κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, υπεραερισμό, πεπτικά έλκη και / ή διαβρωτική γαστρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που έχουν επιλυθεί μετά τη διακοπή της δοσολογίας.

Μπορεί να εμφανιστεί γαστρεντερική αιμορραγία. Υπέρταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή και κώμα μπορεί να εμφανιστούν μετά την κατάποση των ΜΣΑΦ, αλλά είναι σπάνια.

Έχουν επίσης παρατηρηθεί πονοκέφαλος, επιγαστρικός πόνος, αποπροσανατολισμός, διέγερση, υπνηλία, ζάλη, εμβοές και λιποθυμία.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάρροιας και περιστασιακών σπασμών.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη πρόσληψη θεραπευτικών δόσεων ΜΣΑΦ και μπορεί να εμφανισθούν μετά από υπερδοσολογία.

Θεραπεία:

Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα μετά από υπερδοσολογία ΜΣΑΦ. Δεν υπάρχουν ειδικά antidota. Η αιμοκάθαρση δεν προκαλεί σημαντικά αισθητή κάθαρση του ketorolac από την κυκλοφορία του αίματος.

Εντός μίας ώρας από την κατάποση δυνητικά τοξικής ποσότητας, πρέπει να εξετάζεται η χρήση ενεργού άνθρακα. Εναλλακτικά, σε ενήλικες, πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια πλύσης στομάχου εντός μίας ώρας από την κατάποση υπερδοσολογίας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή.

Πρέπει να εξασφαλίζεται καλή διούρηση. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά την κατάποση δυναμικά τοξικών ποσοτήτων. Συγχοί ή παρατεταμένοι σπασμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια διαζεπάμη. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να ενδείκνυνται και άλλα μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, παράγωγα οξικού οξέος και συναφείς ουσίες κωδικός ATC: M01AB15

Το ketorolac είναι ένας ισχυρός αναλγητικός παράγοντας της κατηγορίας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Δεν είναι οπιοειδές και δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στους υποδοχείς οπιοειδών. Δρα μέσω της αναστολής του ενζύμικου συστήματος της κυκλοοξυγενάσης και επομένως της σύνθεσης προσταγλανδινών και παρουσιάζει μία ελάχιστη αντιφλεγμονώδη δράση στη δόση που προκαλεί αναλγησία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

IM: Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, το ketorolac trometamol απορροφήθηκε ταχέως και πλήρως, με μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 2,2 μg / ml εμφανιζόμενη κατά μέσο όρο 50 λεπτά μετά από χορήγηση μίας δόσης των 30 mg. Η επίδραση της ηλικίας, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας στον τελικό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα και στην μέση συνολική κάθαρση περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα (υπολογίζεται από μια μεμονωμένη ενδομυϊκή (IM) δόση ketorolac 30 mg IM).

Τύπος των υποκειμένων	Ολική κάθαρση (1/hr/kg)		Τελικός χρόνος ημιζωής (hrs)	
	Μέση	Εύρος	Μέση	Εύρος
Φυσιολογικά υποκείμενα (n=54)	0,023	0,010-0,046	5,3	3,5-9,2
Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (n=7)	0,029	0,013-0,066	5,4	2,2-6,9
Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (n=25) (κρεατινίνη ορού 160-430 micromol/l)	0,016	0,005-0,043	10,3	5,9-19,2
Ασθενείς σε αιμοκάθαρση (n=9)	0,016	0,003-0,036	13,6	8,0-39,1
Υγιή ηλικιωμένα υποκείμενα (n=13) (μέση ηλικία 72 χρόνια)	0,019	0,013-0,034	7,0	4,7-8,6

IV: Ενδοφλέβια χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης 10 mg ketorolac trometamol οδήγησε σε μια μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 2,4 μg / ml εμφανιζόμενη κατά μέσο όρο 5,4 λεπτά μετά την λήψη της δόσης, με τελικό χρόνο ημιζωής αποβολής από το πλάσμα 5,1 ώρες, μέσο όγκο κατανομής 0,15 l / kg και συνολική κάθαρση πλάσματος 0,35 ml / λεπτό / kg.

Η φαρμακοκινητική του ketorolac στον άνθρωπο μετά από μεμονωμένες ή πολλαπλές δόσεις είναι γραμμική. Επίπεδα πλάσματος σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται μετά από χορήγηση κάθε 6 ώρες για μία ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κάθαρση με χρόνια χορήγηση. Η κύρια οδός απέκκρισης του ketorolac και των μεταβολιτών της είναι από τους νεφρούς: το 91,4% (μέση τιμή) μιας χορηγηθείσας δόσης εντοπίζεται στα ούρα και 6,1% (μέση τιμή) στα κόπρανα.

Περισσότερο από το 99% του ketorolac στο πλάσμα δεσμεύεται σε πρωτεΐνες σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μία 18μηνη μελέτη σε ποντικούς με από του στόματος δόσεις ketorolac trometamol των 2mg / kg / ημέρα (0,9 φορές της ανθρώπινης συστηματικής έκθεσης στη συνιστώμενη δόση IM ή IV των 30 mg ανά 6 ώρες (τέσσερις φορές την ημέρα), με βάση την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα [AUC]) και μια 24-μηνη μελέτη σε αρουραίους στα 5 mg / kg / ημέρα (0,5 φορές της ανθρώπινης AUC), δεν έδειξε καμία ένδειξη ογκογονικότητας.

Το ketorolac trometamol δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στο Ames τεστ, σε μη προγραμματισμένη σύνθεση και επιδιόρθωση DNA και σε δοκιμές μετάλλαξης προς τα εμπρός. Το ketorolac trometamol δεν προκάλεσε χρωμοσωμική θραύση σε in vivo δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικού. Σε δόσεις 1590 µg / ml και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, το ketorolac trometamol αύξησε την εμφάνιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ.

Δεν παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε από του στόματος δόσεις ketorolac trometamol των 9 mg / kg (0,9 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης AUC) και 16 mg / kg (1,6 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης AUC), αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου και /ή Υδροχλωρικό οξύ
Υδωρ ενέσιμο

6.2 Ασυμβατότητες

Το Oversano δεν πρέπει να αναμιγνύεται σε μικρό όγκο (π.χ. σε σύριγγα) με θειική μορφίνη, υδροχλωρική πεθιδίνη, υδροχλωρική προμεθαζίνη ή υδροχλωρική υδροξυζίνη καθώς θα προκύψει καθίζηση του ketorolac.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

Μετά το άνοιγμα: Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

Μετά από αραίωση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του διαλύματος πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη (δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 48h σε θερμοκρασία 25 °C, εκτός και το άνοιγμα και/η αραίωση έχουν λάβει χώρα υπό ελεγχόμενες άσηπτες συνθήκες).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί ώστε να προστατεύεται από το φως.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην ψύχεται ή καταψύχεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Oversano 30mg/3ml είναι διαθέσιμο σε μονής-δόσης φύσιγγες (single dose) που περιέχουν 3 ml διαλύματος σε κουτί των 5 ή 10 φυσιγγών.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για ενδομυϊκή ή εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus-ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση).

Για μία μόνο χρήση. Απορρίψτε κάθε τυχόν αχρησιμοποίητο περιέχομενο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd,
6A Dickensons Place, London,
SE25 5HL, United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ