

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROLGİCİN 30 mg/ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketorolak trometamol 30 mg

Yardımcı maddeler:

Disodyum edetat 0,50 mg

Etanol (%96) 100 mg

Sodyum klorür 4,35 mg

Sodyum hidroksit 0,46 mg

Diğer yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

Berrak, renksiz ya da açık sarı çözelti, pratik olarak partikülsüz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROLGİCİN 30 mg/ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti orta ve ciddi derecedeki akut post-operatif ağrının kısa dönemli tedavisinde endikedir. Tedaviye sadece hastanede başlanmalıdır.

Tedavinin maksimum süresi 2 gündür.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

ROLGİCİN kullanımına başlamadan önce, ROLGİCİN'in ve diğer tedavi seçeneklerinin potansiyel yararları ve riskleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. ROLGİCİN dozu kişiye göre ayarlanmalı ve olası en kısa süreyle en düşük etkin dozda kullanılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Hastanın ROLGİCİN'in başlangıç tedavisine vereceği yanıtı bakılarak, ROLGİCİN dozu ve sıklığı hastaların kişisel gereksinimleri doğrultusunda ayarlanmalıdır.

ROLGİCİN, intramüsküler veya bolus intravenöz enjeksiyonu şeklinde uygulama içindir. Bolus intravenöz dozlar 15 saniyeden daha kısa bir zamanda verilmemelidir. ROLGİCİN, epidural veya spinal olarak uygulanmamalıdır.

Hem intramüsküler hem de intravenöz uygulamadan sonra analjezik etkinin başlama süresi benzerdir ve 1-2 saat içinde gerçekleşen maksimum analjeziyle birlikte yaklaşık 30 dakikadır. Analjezinin ortalama süresi ortalama genellikle 4-6 saattir.

Dozaj, ağrının ciddiyetine ve hasta cevabına göre ayarlanmalıdır.

Ketorolak'ın çoklu günlük dozlarının intramüsküler veya intravenöz olarak devamlı uygulanması 2 günü aşmamalıdır; çünkü uzun süreli kullanımda yan etkiler artabilir. Uzun süre dozlama deneyimi sınırlıdır; çünkü hastaların çoğu oral ilaç kullanımına geçmiştir veya bundan sonra analjezik tedaviye gerek duyulmamıştır.

Yan etkiler, semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak minimize edilebilir (Bakınız Bölüm 4.4).

Yetişkinler:

ROLGİCİN'in tavsiye edilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Gerekirse her 4-6 saatte bir 10-30 mg'lık dozlar uygulanabilir. ROLGİCİN, başlangıç post-operatif periyotta, gerekirse her iki saatte bir verilebilir. Etkili olan en düşük doz verilmelidir. Yetişkinler için total günlük doz 90 mg'ı, yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar ve 50 kg'dan zayıf hastalar için total günlük doz 60 mg'ı aşmamalıdır. Tedavinin maksimum süresi 2 günü aşmamalıdır. 50 kg'dan az hastalarda dozaj düşürülmelidir.

Opioid analjezikler (örn. morfin, petidin) eş zamanlı kullanılabilir ve ağrı çok ciddi olduğunda, erken post-operatif periyotta optimal analjezik etki için gerekli olabilir. Ketorolak, opioid bağlanmasına karışmaz ve opioid ile ilgili solunum depresyonunu veya sedasyonu şiddetlendirmez. ROLGİCİN I.M./I.V. olarak kullanıldığında, opioidin günlük dozu genellikle normalde gerekli olandan daha azdır. Bununla birlikte, opioidin yan etkileri, özellikle gününbirlik cerrahide, göz önünde bulundurulmalıdır.

Ketorolak'ı parenteral kullanan hastalar ve ketorolak oral tablete dönen hastalar için total kombine günlük doz 90 mg'ı (yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar ve 50 kg'dan zayıf hastalar için 60 mg'ı) aşmamalıdır. Formülasyon değişikliğinin yapıldığı gün, oral yolla

alınan doz 40 mg'ı geçmemelidir. Hastalar oral tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk geçmelidirler.

Yaşlılar:

65 yaş üzeri hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlılarda ciddi yan etkilerin ortaya çıkma riski yüksektir. NSAİİ'nin gerekli olduğu düşünülürse, etkili en düşük doz kullanılmalıdır ve bu doz mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Hasta, NSAİİ tedavisi sırasında Gİ kanama için düzenli olarak gözlenmelidir.

Total günlük doz 60 mg'ı aşmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Çocuklar:

Çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, ROLGİCİN 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaz.

Uygulama şekli:

ROLGİCİN intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta – ciddi derecedeki böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Daha az böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj düşürülür (60mg/gün İ.V. veya İ.M.'yi aşmamalıdır) (Bakınız Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Ayrıntılı bilgi için “Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi” bölümünde yaşlılar ile ilgili kısma bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

ROLGİCİN, daha önceden ketorolak'a ve onun yardımcı maddelerine karşı duyarlılığı olanlarda, diğer NSAİİ'lere duyarlılığı olanlarda, aspirin ve diğer prostaglandin sentez inhibitörlerine alerjisi olanlarda (böyle hastalarda ciddi anafilaktik benzeri reaksiyonlar gözlenmiştir) kontrendikedir. Bu reaksiyonlar astım, rinit, anjiyoödem, ve ürtikeri içermektedir.

Aspirin veya diğ er NSA  'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSA  'ye bağlı Şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiŐ tir (Bakınız, bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve  nlemleri).

Ketorolak ayrıca,

- Astım ge miŐ i olan hastalarda,
- On altı yaŐ ından küçük çocuklarda,

kontrendikedir.

ROLG C N koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bakınız, bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve  nlemleri).

Ketorolak, aktif peptik ülser hastalarında veya NSA  'lere bağlı G  kanama, ülserasyon, perforasyon ge miŐ i, aktif veya rekürren peptik ülseri/kanaması ( lserasyon ya da kanama için 2 veya daha fazla epizotun varlığı) olan hastalarda kontrendikedir.

Diğ er NSA  'lerde olduğu gibi, ketorolak ciddi kalp yetmezliğinde, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.4).

Ketorolak, orta-ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (serum kreatinin >160  mol/l) veya hacim azalması veya dehidrasyon yüzünden böbrek yetmezliği riski taŐ ıyan hastalarda kontrendikedir.

Ketorolak, hamilelik, doğum ve emzirmede kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.6).

Ketorolak'ın, platelet agregasyonunun inhibisyonu yüzünden ameliyattan önce profilaktik analjezi olarak kullanımı kontrendikedir. Ketorolak'ın, operasyon esnasında, kanama riskinin artması nedeniyle, kullanımı kontrendikedir.

Ketorolak platelet fonksiyonunu inhibe eder. Bu yüzden ketorolak, Şüpheli veya kabul edilmiŐ  serebrovasküler kanaması olan hastalarda, yüksek kanama riskli veya tamamlanmamıŐ  hemostasisli ameliyatlar ge irmiŐ  hastalarda ve hemorajik diatez, koagülasyon bozuklukları gibi yüksek kanama riski olan hastalarda kontrendikedir.

Ayrıca, Ketorolak varfarin ve d Ő  k doz heparin içeren antikoag lan kullanan hastalarda kontrendikedir (2500 - 5000 ünite 12 saatte).

Ketorolak, ASA ve NSAİİ'leri (siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil) kullanan hastalarda kontrendikedir.

Ketorolak enjeksiyonluk çözelti, nöroaksiyel uygulamada (epidural veya intratekal) alkol içeriği nedeniyle kontrendikedir.

Ketorolak'ın okspentifilin ile kombinasyonu kontrendikedir.

Ketorolak'ın probenesid veya lityum tuzları ile aynı zamanda kullanımı kontrendikedir.

Ketorolak, nazal poliplerin, anjiyoödem, ve bronkospazmın tam veya kısmi sendromlu hastalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

ROLGİCİN koroner arter by-pass greft cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır.

Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Eş zamanlı aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini arttırmaktadır (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur (bakınız, bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon

ROLGİCİN'in dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. ROLGİCİN'in dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

Hipertansiyon ve/veya hafif-orta derecedeki konjestif kalp yetmezliği geçmişi olan hastalar uygun bir şekilde tedavi edilmeli ve gözlenmelidir. Çünkü sıvı tutumu ve ödemin NSAİİ tedavisi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler koksiblerin ve bazı NSAID'lerin NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda) arteriyel trombotik vakalardaki küçük artış ile ilişkili olabilir (örneğin miyokard enfarktüsü veya felç). Ketorolak'ın, miyokard enfarktüsü gibi trombotik vakaları arttırdığı kanıtlanmamış olmasına rağmen, ketorolak için riskin olmadığını gösteren veriler yetersizdir.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, saptanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ketorolak ile tedavi edilmelidir. Benzer bir değerlendirme kardiyovasküler hastalık (örneğin; hipertansiyon, hiperlipidemi, şeker hastalığı, sigara) riski taşıyan hastaların tedavisine başlanmadan önce de yapılmalıdır.

Kardiyovasküler, renal ve hepatik bozukluklar

Renal prostaglandinler, renal perfüzyonun devamlılığını sağlamada destekleyici bir role sahip olduğundan kan hacminde ve/veya renal kan akışında azalma durumlarına yol açan koşullarda hastalar dikkatlice gözlemlenmelidir. Bu hastalarda NSAİİ uygulanması, renal prostaglandin üretiminde doza bağlı olarak azalmaya ve renal yetmezliğe neden olabilir.

Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar, kan kaybı veya ciddi dehidrasyon yüzünden kilo kaybı yaşayan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, yaşlılar ve diüretik ilaç kullanan hastalardır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonu gözlemlenmelidir. NSAİİ tedavisinin bırakılması ile genellikle tedavi öncesi duruma geri döndürür. Hipovolemiye neden olan ameliyat sırasındaki yetersiz sıvı/kan değişimi, ROLGİCİN uygulandığı zaman renal fonksiyon bozukluğunun şiddetlenmesine yol açabilir. Bu yüzden hastanın kilo kaybetmesi engellenmelidir ve hasta normovolemik olana kadar serum üre, kreatinin ve idrar çıkışının yakından takip edilmesi tavsiye edilir. Renal diyalizdeki hastalarda, ketorolak klerensi normal oranın yaklaşık yarısına düşmüştür ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 3 katı artmıştır (Bakınız Bölüm 4.3).

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ'leri kullanan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. ROLGİCİN, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

ROLGİCİN'in dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon, 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %1'inde; 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

Rastgele olmayan hastane içi pazarlama sonrası gözetim çalışmasında, ortalama günlük dozu 90 mg ketorolak İ.M.'den fazla kullanan 65 yaşından küçük hastalar, parenteral opioid kullanan hastalarla karşılaştırıldığında Gİ kanama oranlarında klinik olarak ciddi bir artış gözlenmiştir. Yaşlılarda, NSAİİ'lerin yan etkileri artmıştır. Bunlar özellikle, ölümcül olabilen Gİ kanama ve perforasyondur (Bakınız Bölüm 4.2).

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ülserasyon ve kanama riskini arttıran (örneğin, oral kortikosteroidler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi anti-platelet ajanlar) ilaçlar eş zamanlı alınıyorsa dikkat edilmelidir (Bakınız Bölüm 4.5). Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Klinik olarak ciddi Gİ kanama riski doza bağımlıdır. Bu hastalar tedaviye, uygun olan en düşük dozda başlamalıdır. Bu hastalarda ve ayrıca aynı zamanda düşük doz aspirin alması gereken hastalarda veya Gİ riski arttırmaya meyilli ilaç kullanan hastalarda, koruyucu ajanlarla (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) kombinasyon tedavisi düşünülebilir (Bakınız Bölüm 4.5). Yaşla alakalı Gİ kanama ve perforasyon riski bütün NSAİİ'lerde yaygındır. Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlıların plazma yarı ömrü artmıştır ve ketorolak'ın plazma klerensi düşmüştür. Daha uzun doz aralığı tavsiye edilebilir (Bakınız Bölüm 4.2).

Antikoagülan kullanan hastalarda, örneğin varfarin, kullanımı kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.3). Gİ komplikasyonların insidansı ve ciddiyeti, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketorolak İ.V.'nin doz artışıyla ve tedavinin devam etme süresi ile artabilir. Klinik olarak ciddi Gİ kanama riski doza bağlıdır. Bu, ortalama günlük dozu 60 mg/gün ketorolak İ.V. olan yaşlı hastalar için doğrudur. Peptik ülser geçmişi, ketorolak tedavisi sırasında ciddi gastrointestinal komplikasyonun oluşma olasılığını artırır.

NSAİİ'ler, enflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) geçmişi olan hastalara dikkatli verilmelidir. Aksi takdirde hastanın durumu şiddetlenebilir (Bakınız Bölüm

4.8). Gİ toksisite geçmişi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, tedavinin başlangıç dönemlerinde bütün abdominal semptomlar rapor edilmelidirler. Ketorolak İ.V. kullanan hastalarda Gİ kanama veya ülserasyon meydana geliyorsa tedavi bırakılmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, ketorolak'ın özellikle belirtilen endikasyonlar dışında ve/veya uzun periyotlar boyunca kullanıldığında, diğer NSAİİ'lere göre ciddi Gİ toksisite riskiyle bağlantılı olabileceğini göstermiştir.

Doktorlar, bazı hastalarda İ.V. veya İ.M. uygulamadan sonra, 30 dakikaya kadar ağrıda azalma olup olmadığına dikkat etmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Ketorolak'ın, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörlerinin dahil olduğu NSAİİ'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Yan etkiler, semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak minimize edilebilir (Bakınız Bölüm 4.2, Gİ ve kardiyovasküler risk).

Renal etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompensatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavisinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönlür.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketorolak, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve böbrek hastalığı geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü ketorolak

prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörüdür. Renal prostaglandinler, renal perfüzyonun devamlılığını sağlamada destekleyici bir role sahip olduğundan ketorolak ve diğer NSAİİ'lerin kullanımıyla kan hacminde ve/veya renal kan akışında azalmadan dolayı renal toksisitenin görüldüğü hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, ketorolak trometamol kullanımı ile serum üre, kreatinin, potasyum artışı rapor edilmiştir ve bu durum bir dozdan sonra da meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Ketorolak trometamol ve metabolitleri primer olarak böbrekten atıldığı için orta-şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalara (serum kreatinin 160 micromol/l'ten fazla) ROLGİCİN uygulanmamalıdır. Daha az böbrek bozukluğu olan hastalar düşük dozda ketorolak (60mg/gün İ.M. veya İ.V.) almalıdır ve renal durumları yakından takip edilmelidir.

İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Ketorolak'ın ileri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle ROLGİCİN, ileri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir. Eğer ROLGİCİN mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

Anafilaktik (Anafilaktoid) reaksiyonlar

Hipersensitivite geçmişi olan ya da olmayan hastalarda aspirin'e, diğer NSAİİ'lere ve ketorolak İ.V.'ye karşı anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar (anafilaksis, bronkospazm, kızarıklık, döküntü, hipotansiyon, laringeal ödem, anjiyoödem dahil fakat reaksiyonlar bunlarla sınırlı değildir) meydana gelebilir. Bunlar ayrıca anjiyoödem, bronkospastik reaktivite (örneğin, astım), nazal polip geçmişi olan hastalarda meydana gelebilir. Anafilaksis gibi anafilaktoid reaksiyonlar ölümcül bir sonuca neden olabilir (Bakınız kontrendikasyonlar ve uyarılar). Bu yüzden ketorolak, astım, nazal poliplerin tam veya kısmi sendromu, anjiyoödem ve bronkospazm geçmişi olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.3). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

Deri reaksiyonları

ROLGİCİN de dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, belirti göstermeden oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

SLE ve karışık bağ doku hastalığı

Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda ve karışık bağ doku bozukluğu olan hastalarda aseptik menenjit riskinde artış görülebilir (Bakınız Bölüm 4.8).

Hamilelik

Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi ROLGİCİN de ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik kullanım

16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

İlaç istismarı ve bağımlılığı

Ketorolak bağımlılık potansiyeline sahip değildir. Ketorolak I.V.'nin ani bırakılmasını takiben semptomlar tekrar gözlenmemiştir.

Önlemler

Genel

ROLGİCİN, kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

ROLGİCİN'in ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler

ROLGİCİN dahil olmak üzere, NSAİİ'leri kullanan hastaların %15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırda artışlar olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik

Çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerin üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

ROLGİCİN ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (ör; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, ROLGİCİN tedavisi kesilmelidir.

Sirozdan dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların, ketorolak klerensinde ve terminal yarılanma ömründe klinik olarak önemli bir değişiklik yoktur.

Hematolojik etkiler

ROLGİCİN dahil olmak üzere, NSAİİ kullanan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşıkâr Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. ROLGİCİN dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ kullanan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemogloblin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenebilecek (koagülasyon bozuklukları olan veya antikoagülan kullanan hastalar) ve ROLGİCİN kullanan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Koagülasyon bozukluğu olan hastalar ROLGİCİN almamalıdır. Antikoagülasyon tedavisi gören hastalara eş zamanlı olarak ROLGİCİN verildiğinde kanama riski artabilir. Ketorolakla profilaktik düşük doz heparin (2500 - 5000 ünite 12 saatte) ve dekstranların birlikte kullanımı kapsamlı olarak çalışılmamıştır ve bu durum kanama riskinin artışı ile ilişkilendirilebilir. Antikoagülan kullanan hastalar ve düşük doz heparin kullanan hastalar ketorolak kullanmamalıdır. Hemostazı engelleyen başka bir ilaç tedavisi kullanan hastalara ROLGİCİN uygulanırsa, bu hastalar çok dikkatli gözlenmelidirler. Kontrollü klinik çalışmalarda, klinik olarak önemli post operatif kanamanın insidansı %1'den daha azdır.

Ketorolak platelet agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını uzatır. Normal kanama fonksiyonu olan hastalarda kanama zamanı uzar. Fakat 2-11 dakikalık normal aralık dışında değildir. Aspirin'in uzayan etkisinden farklı olarak, ketorolak bırakıldıktan sonra platelet fonksiyon 24-48 saat içinde normale döner.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, post operatif yara hemorajisinin, ketorolak İ.M./İ.V.'nin peri operatif kullanımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu yüzden ketorolak, hemoraji veya tamamlanmamış hemostaz riski taşıyan ameliyatlara geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Hemostaz gözlenecek durumlarda dikkatli olunmalıdır (örneğin; kozmetikte, günübirlik ameliyatta, prostattan parça alınmasında veya tonsillerin çıkarılmasında). Ketorolak kullanımı ile hematomalar, yara hemorajisinin diğer belirtileri ve epistaksis rapor edilmiştir. Doktorlar, özellikle yaşlılarda siklooksijenazı inhibe eden ve kanama riski yüksek olan ketorolak ile diğer NSAİİ'lerin farmakolojik benzerliğine dikkat etmelidirler.

Önceden mevcut astım

Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda ROLGİCİN uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Fertilite

ROLGİCİN de tıpkı siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi, fertiliteyi bozabilir. Bu yüzden gebe kalmak isteyen bayanlarda tavsiye edilmez. Gebe kalmakta zorluk çeken bayanlarda veya fertilite araştırmasına maruz kalan bayanlarda ROLGİCİN'in kullanımı bırakılmalıdır.

Hastalar için bilgi

Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda belirtilen noktalar ile ilgili bilgilendirilmelidir.

- 1) Diğer NSAİİ ilaçlar gibi, ROLGİCİN, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar

bilgilendirilmelidir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Kardiyovasküler etkiler)

- 2) Diğer NSAİ ilaçlar gibi, ROLGİCİN, Gİ rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Gastrointestinal Etkiler-Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski)
- 3) Diğer NSAİ ilaçlar gibi, ROLGİCİN, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar deri döküntüsü ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.
- 4) Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.
- 5) Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, pruritus, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.
- 6) Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada güçlük, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastalar hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- 7) Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, ROLGİCİN kullanılmamalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ

ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, ROLGİCİN tedavisi kesilmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Bu tıbbi üründe hacmin %10'u kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 100 mg'a kadar, her dozda 2 ml biraya eşdeğer, her dozda 0,8 ml şaraba eşdeğer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketorolak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (ortalama %99,2) ve bağlanma oranı konsantrasyondan bağımsızdır.

Aşağıdaki tıbbi ürünler ROLGİCİN ile birlikte uygulanmamalıdır:

Aspirin:

ROLGİCİN, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest ROLGİCİN 'in klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile ketorolak birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Tromboksan:

Ketorolak platelet agregasyonu inhibe eder. Tromboksan konsantrasyonunu azaltır ve kanama zamanını uzatır. Aspirinin uzayan etkisinden farklı olarak, ketorolak bırakıldıktan sonra platelet fonksiyon 24–48 saat içinde normale döner.

Varfarin-Heparin

ROLGİCİN'in varfarin gibi antikoagülanlar ile kombine halde kullanılması kontrendikedir. Çünkü NSAİİ'lerle antikoagülanların birlikte kullanımı antikoagülan etkinin artmasına neden olabilir (Bakınız Bölüm 4.3). Bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi Gİ kanama riski daha fazladır.

Ketorolak'ın varfarin veya heparin ile eşzamanlı kullanıldığı çalışmalarda, ketorolak ile varfarin veya heparin arasında önemli bir etkileşim gözlenmemesine rağmen, ketorolak ile

hemostazı etkileyen terapötik dozlarda antikoagölan (varfarin), profilaktik düşük dozlarda heparin (12 saatte 2500-5000 ünite) ve dekstranların birlikte kullanımı kanama riskinde artış ile ilgili olabilir.

Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu minimum %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Probenesid

Ketorolak plazma konsantrasyonunun ve yarılanma ömrünün artmasından dolayı, probenesid ketorolak ile birlikte kullanılmamalıdır.

Mifepriston

Mifepriston uygulamasından sonra, NSAİİ'ler 8–12 gün boyunca kullanılmamalıdır. Çünkü NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabilir.

Okspentifilin

Ketorolak, okspentifilin ile birlikte kullanıldığında, kanamada artış görülür.

Aşağıda ROLGİCİN ile kombine halde kullanılan tıbbi ürünler dikkatli kullanılmalıdır:

Kortikosteroidler

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskindeki artış nedeniyle, kortikosteroidlerle birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler)

Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) NSAİİ'lerle kombine edildiğinde, gastrointestinal kanama riskinde artış olur (Bakınız Bölüm 4.4).

Metotreksat

Tavşan böbrek kesitlerinde NSAİİ'lerin metotreksatın birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Digoksin

Ketorolak trometamin, digoksin protein bağlanmasını değiştirmez. *In vitro* alışmalar salisilatın terapötik konsantrasyonlarında (300 µg/ml), ketorolak'ın bağlanma oranının yaklaşık olarak %99,2'den %97,5'e düştüğünü göstermiştir. Bu da bağlanmamış ketorolak plazma konsantrasyonunda 2 kat artış olduğunu gösterir. Digoksin, varfarin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, asetaminofen, fenitoin ve tolbutamidinin terapötik konsantrasyonları ketorolak protein bağlanmasını değiştirmez.

Diüretikler

Ketorolak enjeksiyonluk çözelti, normovolemik sağlıklı hastalarda furosemide karşı diüretik cevabı yaklaşık %20 oranında azaltır, bu yüzden kardiyak dekompanseasyonu olan hastalarda özel bakım yapılmalıdır.

Diüretiklerle birlikte kullanım diüretik etkinin azalmasına ve NSAİİ'lerin yaptığı nefrotoksisite riskinde artışa neden olabilir.

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda ROLGİCİN'in bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanması yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Siklosporin

Diğer bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi ketorolak, siklosporin ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riskini arttığından dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite riski bulunur.

ADE-Inhibitörleri

NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri kullanan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

ADE inhibitörleri ve/veya angiotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile kombine edildiğinde, genellikle reverzible olan akut böbrek yetmezliği riski böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda (örneğin, dehidre olan hastalar veya yaşlılar) artabilir. Bu yüzden, kombinasyon özellikle yaşlılarda çok dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeteri kadar titre

edilmelidir ve kombine tedaviye başlandıktan sonra böbrek fonksiyonu periyodik olarak gözlenip değerlendirilmelidir.

Kardiyak glikozidler

NSAİİ'lerin kardiyak glikozidler ile birlikte kullanımı, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir GFR'i azaltabilir ve plazma kardiyak glikozid düzeylerini arttırabilir.

Opioid analjezikler

Ketorolak post operatif ağrının hafiflemesi için verildiğinde, opioid analjeziklerin kullanım ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

Antasitler

Yüksek yağ içerikli yemekten sonra ketorolak tabletlerinin oral uygulanması, ketorolak pikinde düşmeye ve pik konsantrasyonuna ulaşma süresinde 1 saate kadar gecikmeye neden olmuştur. Antasitler, absorpsiyonu etkilememiştir.

Kinolon antibiyotikler

Hayvan verileri NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikler ile ilişkili olarak konvülsiyon riskini arttırdığını göstermiştir. NSAİİ ve kinolon kullanan hastalarda konvülsiyon gelişim riski artmıştır.

Zidovudin

NSAİİ'lerin zidovudin ile birlikte kullanımı, hematolojik toksisite riskini artırır. Zidovudin ve ibuprofeni aynı anda kullanan HIV (+) hemofiliyak hastalarda, hemartroz ve hematoma riskinde artış olduğuna dair kanıtlar vardır.

Hayvan ve insan çalışmalarında, ketorolak trometamol'ün kendi kendini veya başka ilaçları metabolize edebilen hepatik enzimleri indüklediği veya inhibe ettiğine dair herhangi bir kanıt bulunamadı. Bu nedenle, ROLGİCİN'in enzim indüksiyonu veya inhibisyon mekanizmalarına bağlı olarak diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik tavsiye

Gebelik kategorisi 1. ve 2. trimesterde C, 3. trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ketorolak kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından, hamile kalmayı planlayan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında ROLGİCİN kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmamıştır. Ketorolak'ın maternal toksik dozlarında, sıçan veya tavşan çalışmalarında teratojeniteye dair bir kanıt bulunamamıştır. Sıçanlarda gebelik periyodunun uzaması ve/veya doğum gecikmesi görülmüştür. İnsanda, NSAİİ uygulanması ile ilişkili olarak kongenital anormallikler rapor edilmiştir. Fakat bunların görülme sıklığı az olduğundan fark edilebilir bir model izlenmemiştir. NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkilerine (duktus arteriosusun kapanması) bakıldığında, ketorolak hamilelik (özellikle hamileliğin son dönemlerinde) ve doğum sırasında kontrendikedir. Çünkü prostaglandin sentez inhibitörü etkisiyle fetal dolaşımı olumsuz yönde etkiler ve uterus kasılmalarını inhibe eder. Bu nedenle uterus hemorajı riskini artırır.

Hem anne hem de çocuk da kanama riskinde artış olabilir (Bakınız Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Ketorolak ve metabolitlerinin fetusa ve hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Ketorolak insan sütünde düşük konsantrasyonlarda belirlenmiştir. Bu nedenle ketorolak emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

NSAİİ'ler ile sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi distoni ile doğumda gecikme insidansında artış ve hayatta kalan yavru oranında düşme meydana gelmiştir. ROLGİCİN'in gebe kadınlardaki gebelik sonu ve doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Dişi fertilitesi ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

Ketorolak plasentayı yaklaşık %10 oranında aşar.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Bazı hastalarda, ROLGİCİN kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, uyku sersemliği, yorgunluk, görsel bozukluklar, vertigo, uykusuzluk ve depresyon gibi yan etkiler görülebilir. Hastalarda bu ve benzeri yan etkiler görüldüyse, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ketorolak ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahminle hareket edilemiyor).

Pazarlama sonrası

Aşağıdaki yan etkiler ketorolak I.V. kullanan hastalarda meydana gelebilir. Rapor edilen vakaların sıklığı bilinmemektedir. Çünkü bu vakalar kesin miktarı belli olmayan gönüllülerden rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Katı boyun, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya çevreyi tanımama semptomları ile gelen aseptik menenjit (özellikle otoimmün hastalarda örneğin sistemik lupus eritematosus ve karma bağ dokusu hastalığı) (Bakınız Bölüm 4.4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Buna ek olarak purpura, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi gözlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ölümle sonuçlanabilen anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar, anafilaksiye benzer anafilaktoid reaksiyonlar ve bronkospazm, kızarıklık, döküntü, hipotansiyon, laringeal ödem gibi hipersensitivite reaksiyonları.

Bunlar ayrıca, anjiyoödem ve bronkospastik reaktivite (örneğin, astım ve nazal polipler) geçmişi olan hastalarda görülebilir.

Boyun sertliği, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ateş ya da dezoryantasyon gibi semptomlar ile aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematosus, karışık bağ doku hastalığı gibi otoimmün bozuklukları olan hastalarda) (Bakınız Bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah kaybı, hiperkalemi, hiponatremi.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Anormal düşünceler, depresyon, uykusuzluk, endişe, sinirlilik, psikotik reaksiyonlar, anormal rüyalar, halüsinasyonlar, öfori, konsantrasyon bozukluğu, uyku sersemliği.

Konfüzyon ve stimülasyon gözlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyonlar, parestezi, hiperkinezi, tat alma bozuklukları.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal görme, görme bozuklukları, optik nörit.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması, duyma kaybı, vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar, bradikardi, kalp yetmezliği.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon, hematoma, kızarıklık, solgunluk, post operatif yara hemorajı, ödem.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler, koksiblerin ve bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda) arteriyel trombotik vakalarda (örneğin miyokard enfarktüsü veya felç) küçük bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Ketorolak'ın miyokard enfarktüsü gibi trombotik vakaları arttırdığı kanıtlanmamış olsa da, ketorolak'ı böyle bir riskten hariç tutmak için yeterli veri yoktur.

Solunum sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Astım, dispne, pulmoner ödem. Ayrıca epistaksis gözlenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: En yaygın gözlenen yan etkiler gastrointestinal bozukluklardır. Peptik ülserler, ülserler, perforasyon veya gastrointestinal kanama gibi bazı ölümcül vakalar özellikle yaşlılarda görülebilir (Bakınız Bölüm 4.4). Ketorolak uygulanmasından sonra bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı/rahatsızlığı, melena, hematemesis, stomatit,

ülseratif stomatit, geçirme, gaz, özofajit, gastrointestinal ülserasyon, rektal kanama, hemoraji, pankreatit, ağız kuruluğu, tokluk, kolit ve Chron's hastalığında şiddetlenme rapor edilmiştir (Bakınız Bölüm 4.4). Daha az sıklıkta gastrit gözlenmiştir.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eksfoliatif dermatit, makulopapular döküntü, pruritus, ürtiker, purpura, anjioödem, terleme, büllöz reaksiyonlar (örneğin Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, çok az sıklıkta).

Ayrıca eritema multiforme ve deri fotosensitivitesi gözlenmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji, fonksiyonel bozukluklar.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, idrar yapma sıklığında artış, hücreler arası nefrit, nefrotik sendrom, üriner retansiyon, idrara daha az çıkma, hemolitik üremik sendrom, böğür ağrısı (hematüri+azotemi olduğunda veya olmadığında). Renal prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi (böbrek bozukluğu belirtileri) ketorolak İ.V.'nin bir dozundan sonra kreatinin ve potasyum yükselmesi gibi vakalar görülebilir.

Üreme sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kadın infertilitesi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Aşırı susama, asteni, ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve ağrısı, ateş, göğüs ağrısı.

Ek olarak halsizlik, yorgunluk, kilo alımı gözlenmiştir.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kanama zamanının uzaması, serum ürenin artması, kreatinin artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem

taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve Belirtiler

Ketorolak’ın tekli doz aşımı, dozlamanın bırakılmasından sonra görülen karın ağrısı, bulantı, kusma, hiperventilasyon, peptik ülserler ve/veya erosif gastrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. NSAİİ alımından sonra hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma nadiren görülebilir.

Ayrıca baş ağrısı, epigastrik ağrı, çevreyi tanımama, uyarılma, sersemlik, baş dönmesi, kulak çınlaması ve baygınlık gözlenmiştir.

Diyare ve konvülsiyonlar nadir olarak gözlenmiştir.

NSAİİ’nin terapötik alımı ile anafilaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir ve doz aşımından sonrada meydana gelebilir.

Tedavi

NSAİİ doz aşımından sonra hastalar semptomatik tedavi ve destekleyici bakım görmelidir. Spesifik antidot yoktur. Diyaliz, ketorolak’ı kan dolaşımından önemli derecede temizlemez.

Potansiyel toksik miktarın alımından sonra 1 saat içinde aktif kömür uygulanması düşünülmelidir. Alternatif olarak, yetişkinlerde yaşamı tehdit edici potansiyel toksik miktarın alımından sonra 1 saat içinde gastrik lavaj düşünülmelidir.

İdrar çıkışının iyi olduğundan emin olunmalıdır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatli izlenmelidir. Potansiyel toksik miktarın alımından sonra, hastalar en az 4 saat gözlenmelidir. Sık ve uzun konvülsiyonlar, intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumu göz önüne alınarak değerlendirilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler (Non-Steroid Yapılılar)

ATC Kodu: M01AB15

ROLGİCİN, NSAİİ'lerin güçlü bir analjezik ajanıdır. Opioid değildir ve opioid reseptörlerin bilinen etkilerine sahip değildir. Etki mekanizması siklooksijenaz enzim sistemini inhibe etmesidir. Bu yüzden prostaglandin sentezini inhibe eder. Analjezik dozunda minimal anti-enflamatuvar etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ketorolak trometamol intramüsküler uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

30 mg'lık tek dozun intramüsküler olarak uygulanmasından sonra ortalama 50 dakikada 2,2 mcg/ml'lik ortalama pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Terminal plazma yarı ömrü ve ortalama total klerens üzerinde yaş, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (30 mg ketorolak İ.M.'nin tek dozundan elde edilen veriler).

Denekler	Ortalama total klerens (lt/s/kg) (aralık)	Ortalama terminal yarı ömrü (s) (aralık)
Normal denekler (n=54)	0,023 (0,010 – 0,046)	5,3 (3,5 – 9,2)
Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar (n = 7)	0,029 (0,013 – 0,066)	5,4 (2,2 – 6,9)
Renal bozukluğu olan hastalar (n = 25) (serum kreatinin 160 - 430 mikromol/lt)	0,016 (0,005 – 0,043)	10,3 (5,9 – 19,2)
Renal diyaliz hastaları (n = 9)	0,016 (0,003 – 0,036)	13,6 (8 – 39,1)
Sağlıklı yaşlı denekler (n = 13) (ortalama yaş 72)	0,019 (0,013 – 0,034)	7 (4,7 – 8,6)

Tek doz 10 mg ketorolak trometamol'ün intravenöz uygulanmasından sonra ortalama 5,4 dakikada 2,4 mcg/ml'lik ortalama pik plazma konsantrasyonu, 5,1 saat terminal plazma eliminasyon yarı ömrü, 0,15 lt/kg ortalama dağılım hacmi ve 0,35ml/dk/kg total plazma klerensi rapor edilmiştir. Plazmadaki ketorolak'ın %99'undan daha fazlası, geniş bir konsantrasyon aralığında proteine bağlıdır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Ketorolak ve metabolitlerinin primer atılım yolu renaldir: Verilen dozun ortalama % 91,4 idrarda ve %6,1 dışkıda bulunur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İnsanda, intravenöz yolla uygulanan tekli ve çoklu ketorolak dozlarının farmakokinetiği doğrusaldır. Kararlı hal plazma düzeylerine dozlamadan sonra 1 gün içinde her 6 saatte bir ulaşılır. Kronik dozlamayla klerenste bir değişiklik olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

2 mg/kg/gün oral doz ketorolak trometamol'ün farelerle yapılan 18 aylık bir çalışmada, (plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alana (AUC) bağlı olarak tavsiye edilen 30 mg İ.M. ve İ.V. günde 4 doz, insan sistemik maruziyetinin 0,9 katı) ve 5mg/kg/gün dozlarında sıçanlarla yapılan 24 aylık bir çalışmada (insan AUC'sinin 0,5 katı) tümör oluşumuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

Ketorolak trometamol, Ames testinde, programlanmamış DNA sentezi ve onarımında ve ileri mutasyon deneylerinde mutajenik değildir. Ketorolak trometamol, *in vivo* fare mikronükleus deneyinde kromozom kopmasına neden olmamıştır. 1590 mcg/ml ve daha yüksek dozlarda ketorolak trometamol, Çin hamsterinin yumurtalık hücrelerinde kromozom aberasyon insidansını arttırmıştır.

Erkek ve dişi sıçanlarda, sırasıyla 9 mg/kg (insan AUC'sinin 0,9 katı) ve 16 mg/kg (insan AUC'sinin 1,6 katı) ketorolak trometamol oral dozlarında, fertilité bozukluğu görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat

Etanol (%96)

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Sodyum hidroksit veya Hidroklorik asit %37

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ROLGİCİN, morfin sülfat, petidin hidroklorür, prometazin hidroklorür veya hidroksizin hidroklorür ile küçük hacimde (örneğin, şırıngada) karıştırılmamalıdır. Çünkü ketorolak çökebilir.

Serum fizyolojik, %5 dekstroz, ringer, laktatlı ringer veya plazmalit çözeltiler ile geçimlidir. ROLGİCİN'in diğer ilaçlar ile geçimliliği bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Serum fizyolojik, %5 dekstroz, ringer, laktatlı ringer veya plazmalit çözeltisi ile karıştırıldığında 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 1 adet şerit içerisinde 5 adet 2 ml'lik amber Tip I cam ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/811

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ