

RECORDATI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

I. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TORA-DOL 10 mg compresse rivestite con film

TORA-DOL 10 mg/ml soluzione iniettabile

TORA-DOL 30 mg/ml soluzione iniettabile

TORA-DOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TORA-DOL 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 10 mg.

TORA-DOL 10 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 10 mg.

TORA-DOL 30 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 30 mg.

TORA-DOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione per gocce orali contengono:

Principio attivo: ketorolac trometamina 2 g.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

TORA-DOL è disponibile in compresse rivestite con film, soluzione per gocce orali, soluzione iniettabile per uso i.m. o e.v.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti

TORA-DOL compresse rivestite con film e gocce orali

TORA-DOL è indicato **soltanto** nel trattamento **a breve termine (massimo 5 giorni)** del dolore post operatorio di grado moderato.

TORA-DOL soluzione iniettabile

TORA-DOL somministrato per via intramuscolare od endovenosa è indicato nel trattamento **a breve termine** (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo.

Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso TORA-DOL endovenoso può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

TORA-DOL 30mg soluzione iniettabile è inoltre indicato nel trattamento del dolore dovuto a coliche renali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TORA-DOL compresse rivestite con film e gocce orali

Attenzione: La durata di trattamento non deve superare i 5 giorni.

ADULTI

La dose somministrata deve essere la più bassa dose efficace in relazione alla severità del dolore e alla risposta del paziente.

RECORDATI

La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg (pari ad 1 compressa rivestita con film o a 10 gocce di soluzione), secondo necessità, ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 40 mg/die.

Nel giorno di passaggio dalla terapia parenterale a quella orale, non deve essere superata la dose totale giornaliera di 90 mg, ricordando che la dose orale massima non deve superare i 40 mg.

La dose deve essere adeguatamente ridotta nei soggetti con peso inferiore a 50 KG

ANZIANI (≥ 65 anni)

Nel paziente anziano la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico, che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

La formulazione gocce orali è particolarmente indicata nei pazienti con difficoltà di deglutizione.

BAMBINI

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni (vedi paragrafo 4.3-Controindicazioni).

TORA-DOL soluzione iniettabile

Attenzione:La soluzione iniettabile contiene etanolo pertanto non deve essere utilizzata per **via epidurale o intratecale**

Per via parenterale la durata della terapia non deve superare i 2 giorni in caso di somministrazione in bolo e 1 giorno in caso di infusione continua.

La dose somministrata deve essere la più bassa dose efficace in relazione alla severità del dolore e alla risposta del paziente

Somministrazione intramuscolare

ADULTI

Si consiglia negli adulti di iniziare con la dose di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg da ripetersi ogni 4-6 ore, secondo necessità, fino ad un massimo di 90 mg/die, utilizzando la dose minima efficace.

La durata della terapia non deve superare i 2 giorni

Nel giorno di passaggio dalla terapia parenterale a quella orale, non deve essere superata la dose totale giornaliera di 90 mg, ricordando che la dose orale massima non deve superare i 40 mg.

La dose deve essere adeguatamente ridotta nei soggetti con peso inferiore a 50 KG

ANZIANI (≥ 65 anni)

Nel paziente anziano la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico, che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Nei pazienti anziani la dose massima giornaliera non deve comunque superare i 60 mg/die.

BAMBINI

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni.

Somministrazione endovenosa

L'USO ENDOVENOSO DEL PREPARATO È RISERVATO AGLI OSPEDALI E ALLE CASE DI CURA.

ADULTI

In situazioni caratterizzate da dolore acuto intenso (come ad esempio nella terapia d'attacco del dolore post-operatorio) è consigliata una dose iniziale di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg che possono essere ripetute, in caso di necessità, dopo 4-6 ore, utilizzando la dose minima efficace. Se necessario il trattamento può proseguire ad intervalli maggiori; non deve comunque essere superata la dose giornaliera di 90 mg.

ANZIANI (≥ 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose massima giornaliera non deve comunque superare i 60 mg/die.

BAMBINI

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni.

Coliche renali

La posologia consigliata è una fiala da 30 mg per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Attenzione: il farmaco non è indicato nel dolore lieve o di tipo cronico

RECORDATI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- A causa della possibilità di sensibilità crociata TORA-DOL è anche controindicato in pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei abbiano indotto manifestazioni allergiche, per il rischio di insorgenza di reazioni gravi di tipo anafilattico.
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Asma.
- Ulcera peptica e sanguinamento gastroenterico pregressi, in atto o sospetti.
- **Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici** di emorragia gastrointestinale, **ulcerazione** o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o emorragia)
- **Severa insufficienza cardiaca.**
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica > 1,8 mg/dl).
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con altri farmaci antinfiammatori non steroidei e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere 4.5-
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- TORA-DOL inibisce la funzione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato l'uso nella profilassi analgesica chirurgica e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di TORA-DOL è controindicato durante la gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Attenzione:TORA-DOL non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico.

Non va utilizzato nel trattamento del dolore lieve o di tipo cronico.

Prima di iniziare la terapia con TORA-DOL occorre accertarsi che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso il ketorolac, acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'uso di TORA-DOL, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di TORA-DOL dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Uso negli anziani Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni degli effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. Nei soggetti anziani inoltre si può verificare un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco e una contemporanea riduzione della clearance. Pertanto, oltre ad una riduzione della dose complessiva, può essere opportuno un più lungo intervallo tra le dosi (vedere 4.2-).

Effetti gastrointestinali TORA-DOL può causare irritazione gastrointestinale, ulcera e sanguinamento in pazienti con o senza pregressa storia di patologia gastrointestinale. Pazienti con affezioni infiammatorie del tratto gastrointestinale, in atto o pregresse, dovrebbero effettuare il trattamento solo sotto stretto controllo medico. L'incidenza di questi effetti aumenta con la dose e la durata del trattamento.

Non usare contemporaneamente TORA-DOL ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'uso concomitante di Tora Dol con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi -2, deve essere evitato

RECORDATI

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

Anziani: I pazienti anziani hanno un frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali

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

Evidenze epidemiologiche suggeriscono che ketorolac può essere associato a un elevato rischio di tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per prolungati periodi (vedi anche sezione 4.1, 4.2 e 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono TORA-DOL il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 – effetti indesiderati).

Effetti respiratori Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare, negli asmatici e nei soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente altri fenomeni pseudo-allergici o shock.

Effetti renali Il TORA-DOL al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibisce la sintesi delle prostaglandine, potendo causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.

Pertanto il TORA-DOL, richiede particolari precauzioni o se ne impone l'esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, cirrosi epatica o epatiti gravi.

Pazienti con funzione renale compromessa Poiché il TORA-DOL e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, durante il trattamento con TORA-DOL si dovrebbe usare cautela in pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, è controindicato l'uso di TORA-DOL in pazienti con valori di creatinina sierica superiori a 1,8 mg/dl.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

Ritenzione idrica e edema A causa del potenziale effetto di ritenzione idrica, TORA-DOL dovrebbe essere somministrato con cautela in pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione e patologie simili.

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Pazienti con funzione epatica compromessa Durante il trattamento con TORA-DOL sono state raramente notate lievi variazioni dei test di funzione epatica, comunque senza rilevanza clinica. Si consiglia tuttavia di monitorare la funzione epatica in pazienti nei quali questa era precedentemente compromessa, e di sospendere il trattamento con TORA-DOL qualora si manifestassero evidenze di grave compromissione epatica.

RECORDATI

Effetti ematologici TORA-DOL inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento.

Il TORA-DOL non deve essere somministrato a pazienti con disturbi della coagulazione o a pazienti in trattamento con farmaci che interferiscono con l'emostasi, ivi compresa l'eparina a basse dosi (2500-5000 U.I.) somministrata a scopo profilattico (vedere 4.3-).

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

TORA-DOL deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

Le compresse rivestite con film contengono lattosio non sono quindi adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di TORA-DOL ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

In vitro TORA-DOL determina una riduzione trascurabile del legame di warfarina con le proteine plasmatiche.

Come per altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, la somministrazione contemporanea di TORA-DOL con metotressato o con litio deve essere attuata con cautela, in quanto può verificarsi una diminuzione della clearance di questi ultimi, con conseguente aumento della loro tossicità.

TORA-DOL può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono TORA-DOL in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

L'uso contemporaneo di pentossifillina può aumentare il rischio di sanguinamento.

La somministrazione contemporanea di probenecid e TORA-DOL porta ad una riduzione della clearance di quest'ultimo e, di conseguenza, a concentrazioni plasmatiche più elevate e prolungate.

Per le incompatibilità vedere 6.2.-

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'impiego del TORA-DOL è controindicato in gravidanza, in prossimità o durante il parto e durante l'allattamento (vedere 4.4).

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

RECORDATI

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

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione.

Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

Il farmaco è escreto in piccole quantità nel latte materno pertanto l'uso è controindicato durante l'allattamento.

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

TORA-DOL, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

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

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni di ipersensibilità: anafilassi, broncospasmo, vasodilatazione, rash, ipotensione, edema laringeo, angioedema; le reazioni anafilattoidi, quali l'anafilassi, possono avere esito fatale.

Apparato gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatali, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di TORA-DOL sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, dolore gastrointestinale, senso di pesantezza gastrica, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazioni, pancreatite, alterazioni del gusto, secchezza delle fauci, sete eccessiva, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4 – speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Apparato epatobiliare: alterazione dei test di funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

Sistema Nervoso Centrale: stati di torpore, senso di instabilità, cefalea, disturbi dell'udito, allucinazioni, ipercinesia e anomala attività onirica, parestesie, vertigini, insonnia, confusione, depressione, euforia, eccitamento, irritabilità, difficoltà nella concentrazione, disturbi della visione, ansia, meningite asettica, convulsioni.

Cute ed annessi: edema, angioedema, edema periorbitale, aumentata sudorazione, rash maculo-papulare, orticaria, prurito, dermatite esfoliativa, sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson. Reazioni bollose includenti sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto raramente).

Rene e vie urinarie: poliuria, aumentato stimolo alla minzione, oliguria, insufficienza renale acuta, iponatremia, iperkaliemia, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, aumento di creatinina e azoto ureico sierici.

Sangue e organi emolinfopoietici: porpora, trombocitopenia, sanguinamento post-operatorio, epistassi, ematomi, aumento del tempo di sanguinamento.

Apparato respiratorio: edema polmonare, dispnea, asma.

Apparato cardiovascolare: palpitazioni, vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, ipertensione, dolore toracico. Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

RECORDATI

Apparato muscolo-scheletrico: mialgia.

Segni e sintomi generali: astenia, pallore, aumento di peso, febbre, reazione al sito di iniezione.

4.9 Sovradosaggio

Dosaggi di 360 mg/die i.m. sono stati somministrati a volontari sani per 5 giorni. Sono stati riscontrati: gastrite erosiva, ulcera peptica e dolore addominale, scomparsi con la sospensione del trattamento.

Non si hanno esperienze di casi di sovradosaggio né sono noti antidoti, va eventualmente adottata terapia di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il principio attivo di TORA-DOL è Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE₂ e PGF_{2α}.

Negli studi farmacologici preclinici ha mostrato un'attività analgesica 350 volte più potente rispetto all'aspirina nel topo nel test d'inibizione del dolore indotto da fenilchinone e 800 volte più potente dell'aspirina nel ratto nell'inibire la risposta al dolore causato da flessione tarso-tibiale della zampa di ratto con artrite indotta.

TORA-DOL ha inoltre mostrato attività antinfiammatoria (superiore al fenilbutazone) ed antipiretica (superiore all'aspirina).

TORA-DOL è risultato 37 volte più attivo rispetto all'aspirina nell'inibire l'aggregazione di piastrine umane indotta da collagene.

TORA-DOL non esplica effetti sul Sistema Nervoso Centrale; gli effetti sul sistema cardiovascolare e respiratorio sono minimi.

Dagli studi clinici è emerso che l'attività analgesica di TORA-DOL alla dose di 10 mg è risultata pari se non superiore all'aspirina 650 mg, al paracetamolo 600 e 1000 mg, all'associazione paracetamolo 600 mg e 1000 mg + codeina 60 mg; alla glafenina 400 mg, all'ibuprofene 400 mg, al diclofenac 50 mg.

TORA-DOL somministrato i.m. alla dose di 30 mg è risultato in numerosi studi clinici paragonabile alla morfina 12 mg e alla meperidina 100 mg e superiore a morfina 6 mg e meperidina 50 mg.

TORA-DOL i.m. 30 mg ha evidenziato una durata di azione più prolungata rispetto a morfina e meperidina.

L'effetto analgesico si manifesta entro 1 ora dopo somministrazione orale, dopo 30 minuti dalla somministrazione i.m. e il massimo effetto analgesico compare rispettivamente entro 2-3 ore e 1-2 ore.

Per entrambe le formulazioni la durata media dell'effetto analgesico è di 4-6 ore.

TORA-DOL è privo di effetti morfino-simili, non determina depressione respiratoria e, rispetto alla morfina, l'incidenza degli effetti indesiderati a carico del Sistema Nervoso Centrale (sonnolenza) è significativamente inferiore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TORA-DOL è rapidamente e completamente assorbito per via orale con un picco di concentrazione plasmatica di 0,87 mcg/ml entro 35 minuti dalla somministrazione di 10 mg in compresse ed un picco di 1,11 mcg/ml entro 26 minuti dalla somministrazione di 10 mg in soluzione.

Compresse e soluzione al 2% sono risultati essere bioequivalenti in termini di AUC ed emivita.

Parimenti, dopo somministrazione intramuscolare di 30 mg, TORA-DOL viene rapidamente e completamente assorbito con una concentrazione plasmatica media al picco di 2,2 mcg/ml.

Dopo somministrazione endovenosa di 30 mg, la concentrazione plasmatica di picco è pari a 5 mcg/ml.

La farmacocinetica di TORA-DOL nell'uomo, sia dopo somministrazione singola che dopo somministrazioni ripetute, è lineare; lo steady state plasmatico viene raggiunto dopo un giorno per somministrazioni ogni 6 ore.

L'emivita è risultata di 5,4 ore dopo somministrazione orale e di 5,3 ore dopo somministrazione i.m. e di 5,1 ore dopo somministrazione e.v..

Nell'anziano questi valori sono leggermente più alti: ad esempio 6,2 e 7.

La principale via di eliminazione di TORA-DOL e dei suoi metaboliti è quella urinaria e il rimanente è eliminato con le feci.

L'assunzione di antiacidi non influenza l'assorbimento di TORA-DOL.

RECORDATI

Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarina, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame proteico di TORA-DOL.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

DL 50 per via orale nel topo 529 mg/kg (M e F); nel ratto da 100 a 400 mg/kg (M e F) e nella scimmia superiore a 200 mg/kg (M e F); per via i.p. nel topo 473 mg/kg (M e F), nel ratto da 100 a 400 mg/kg (M e F).

Tossicità per somministrazioni ripetute

Somministrazioni quotidiane ad alti dosaggi per via orale nel topo (30 mg/kg per 6 mesi) e nella scimmia (9 mg/kg per 12 mesi) hanno evidenziato gastroenteropatia (nel topo) e lieve nefrotossicità. Somministrazioni i.m. nel coniglio (15 mg/kg per 1 mese) e nella scimmia (13,5 mg/kg per 3 mesi) hanno evidenziato lieve reazione infiammatoria nel sito di iniezione.

Somministrazioni e.v. nel coniglio e nella scimmia (2,5 mg/kg per 2 settimane) sono risultate ben tollerate.

Tossicità fetale

Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), peri-postnatale (9 mg/kg) e fertilità (16 mg/kg femmina, 9 mg/kg maschio) nel ratto, non hanno evidenziato effetti teratogeni né modificazioni della fertilità e capacità riproduttiva.

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

Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

Il composto è risultato non mutageno, non cancerogeno, non ha indotto sensibilizzazione nella cavia ed è sprovvisto di attività immunogenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

TORA-DOL 10 mg compresse rivestite con film

cellulosa microcristallina, lattosio, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 8000.

TORA-DOL 10 mg/ml soluzione iniettabile

alcool, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

TORA-DOL 30 mg/ml soluzione iniettabile

alcool, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

TORA-DOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione

acido citrico, sodio fosfato monobasico, metile-paraidrossibenzoato, propile-paraidrossibenzoato, sodio idrossido a pH $6,5 \pm 0,5$, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

TORA-DOL è compatibile con aminofillina, xilocaina, morfina, meperidina, dopamina, insulina ed eparina mischiate insieme in soluzione contenuta in una sacca per fleboclisi per somministrazione e.v., ma non può essere mischiato a morfina, meperidina, prometazina o idrossizina in una siringa.

6.3 Periodo di validità

Comprese rivestite con film: 3 anni.

Soluzione iniettabile e gocce orali: 2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Gocce orali: mantenere al riparo dalla luce.

RECORDATI

6.5 Natura e contenuto del contenitore

fiale di vetro tipo I, color giallo

TORA-DOL 10 mg/ml soluzione iniettabile,- 6 fiale da 1 ml

TORA-DOL 30 mg/ml soluzione iniettabile- 3 fiale da 1 ml

blister di PVC e alluminio

TORA-DOL 10 mg compresse rivestite con film - 10 compresse

flacone di vetro tipo III, color ambra,

TORA-DOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 10 ml

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - Via M. Civitali, 1 - 20148 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse rivestite con film - 10 compresse

A.I.C. n. 027253032

6 fiale da 10 mg, im/ev

A.I.C. n. 027253018

3 fiale da 30 mg, im/ev

A.I.C. n. 027253020

20 mg/ml, gocce orali soluzione – flacone 10 ml

A.I.C. n. 027253069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2007