

Foglio illustrativo

RIKEDOL 30 mg/ml soluzione iniettabile

Ketorolac trometamina

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA

Farmaci antireumatici/antinfiammatori non steroidei.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Ketorolac 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 Ketorolac somministrato endovena può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

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

CONTROINDICAZIONI

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

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati.
- Ketorolac è controindicato in pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso Ketorolac o altri FANS ed in pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi delle prostaglandine inducono reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Attacchi asmatici, rinite, orticaria.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con emorragia gastrointestinale o perforazione pregressa o in atto, correlata a precedente terapia con FANS. Ulcera peptica/emorragia ricorrenti (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento) pregresse o in atto.
- Come con altri FANS, Ketorolac è controindicato in pazienti con grave insufficienza cardiaca.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica, ed è pertanto controindicato in pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate, che sono stati sottoposti ad interventi ad alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta e in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Ketorolac è controindicato in pazienti con danno renale moderato o grave (creatinina sierica > 442 µmol/L), o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio, il parto o l'allattamento (vedere "Gravidanza ed allattamento")

- Cirrosi epatica o epatiti gravi
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Ketorolac è controindicato in pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS e con sali di litio e probenecid (vedere Interazioni).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica prima della chirurgia a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed è controindicato durante gli interventi chirurgici a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- Ketorolac soluzione iniettabile è controindicato **per somministrazione neuro assiale (epidurale o intratecale) a causa del suo contenuto di alcol.**
- La combinazione di Ketorolac e pentossifillina è controindicata.

PRECAUZIONI PER L'USO

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

Ketorolac non deve essere utilizzato nel trattamento del dolore lieve o di tipo cronico.

Ketorolac: evidenze epidemiologiche suggeriscono che Ketorolac può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per periodi prolungati (vedere anche Indicazioni, Posologia e Controindicazioni).

L'uso di RIKEDOL in concomitanza con FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclossigenasi - 2. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento necessaria per controllare i sintomi.

Prima di iniziare la terapia con Ketorolac 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.

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

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione che possono essere fatali sono state riportate durante il trattamento con tutti i FANS incluso

ketorolac, in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso il ketorolac iniettabile, in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere Interazioni).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere esacerbata (vedere Effetti indesiderati). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale (soprattutto emorragia gastrointestinale). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con ketorolac iniettabile il trattamento deve essere sospeso.

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

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

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

Effetti ematologici

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

L'uso di Ketorolac in pazienti con disordini della coagulazione deve essere effettuato con molta cautela e, questi pazienti devono essere attentamente monitorati. Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di terapia anticoagulante, compreso warfarin, profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani, può essere associato ad un

aumentato rischio di sanguinamento. La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con molta cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere Controindicazioni).

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

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere Effetti indesiderati). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di tali reazioni all'inizio della terapia. L'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Sodio/ritenzione di fluidi in pazienti con patologie cardiovascolari ed edema periferico

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema.

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS incluso ketorolac e quindi deve essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Poiché sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema in associazione all'utilizzo di FANS è necessario monitorare in modo appropriato e allertare i pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata.

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di inibitori selettivi della ciclossigenasi - 2 e alcuni FANS (in particolare ad alte dosi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Sebbene Ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non sono disponibili dati sufficienti per escludere tale rischio con Ketorolac.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica cronica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale devono essere trattati con Ketorolac solo dopo attenta valutazione. Una simile valutazione deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento di pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti renali. Ketorolac 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 Ketorolac, 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.

Come con altri FANS, il ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, poiché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine. Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con Ketorolac ed altri FANS nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione della volemia e/o del flusso ematico renale, dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In tali pazienti la somministrazione di Ketorolac o di altri FANS può determinare una riduzione dose-dipendente della produzione delle prostaglandine renali e può portare a uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con Ketorolac o altri farmaci anti - infiammatori non steroidei (FANS) è di solito seguita da un recupero dello stato di pretrattamento.

Reazioni anafilattiche (anafiltoidi)

Reazioni anafilattiche (anafiltoidi) (inclusi, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, rossore, eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina, o al Ketorolac iniettabile. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma), e polipi nasali. Le reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, Ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

Precauzioni connesse alla fertilità

L'uso di ketorolac iniettabile, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, può compromettere la fertilità e non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza.

Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, deve essere considerata la sospensione di ketorolac.

Ritenzione di fluidi ed edema

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema sono stati riportati con l'uso di ketorolac e deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Si consiglia cautela quando viene somministrato in concomitanza probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

Si consiglia cautela quando è somministrato in concomitanza al metotressato, poiché è stato osservato che alcuni farmaci inibenti la sintesi delle

prostaglandine riducono la clearance del metotressato e quindi potrebbero aumentarne la tossicità.

Uso pediatrico Ketorolac somministrato per via parenterale non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Abuso e dipendenza

Ketorolac non provoca dipendenza. Non sono stati osservati sintomi di astinenza in seguito di una brusca interruzione del Ketorolac iniettabile.

Anziani. Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione). Pazienti debilitati sembrano tollerare ulcerazioni o sanguinamenti meno bene degli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali, associati all'uso di FANS si verifica in pazienti anziani e/o debilitati.

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 Dose, modo e tempo di somministrazione).

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.

Pazienti con funzione renale compromessa. Poiché Ketorolac e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, durante il trattamento con Ketorolac si dovrebbe usare cautela in pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, è controindicato l'uso di Ketorolac in pazienti con valori di creatinina sierica superiori a 442 µmol/L.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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

RIKEDOL soluzione iniettabile contiene 100 mg di alcool etilico per ogni fiala, corrispondenti al 10%; pertanto il prodotto può essere dannoso per soggetti alcolisti e deve essere somministrato con cautela in gruppi di pazienti a rischio come soggetti affetti da malattie epatiche e da epilessia.

INTERAZIONI

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

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

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedi Avvertenze). Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombociti e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, i cui effetti sono prolungati, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione del trattamento con Ketorolac.

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

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

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

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

E' stato segnalato che alcuni farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotressato, e quindi possono aumentarne la tossicità.

E' stato riportato che alcuni farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica del litio. Sono stati riportati casi di aumento di concentrazioni plasmatiche del litio durante la terapia con ketorolac.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 µg/ml), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa 99,2-97,5%, che rappresenta un potenziale incremento di due volte della concentrazione plasmatica di Ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che interferiscono con l'emostasi, inclusi dosi terapeutiche di terapia anticoagulante (warfarin), profilassi con eparina a basse dosi (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento.

Ketorolac soluzione iniettabile, ha ridotto la risposta diuretica al furosemide, in soggetti sani normovolemici di circa il 20%, pertanto occorre prestare particolare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antiipertensivi. Il rischio di insufficienza renale acuta, che è di solito reversibile, può essere aumentato in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) quando gli ACE inibitori e/o antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono associati ai FANS. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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

Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ketorolac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

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

Gli antiacidi non influenzano il grado di assorbimento.

AVVERTENZE SPECIALI

La soluzione iniettabile contiene 100 mg di alcool etilico per ogni fiala, corrispondenti al 10%; pertanto, il prodotto può essere dannoso per soggetti alcolisti e deve essere somministrato con cautela in gruppi di pazienti a rischio come soggetti affetti da malattie epatiche e da epilessia.

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

Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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 di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' 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 embrio-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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ketorolac non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se ketorolac viene utilizzato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta il più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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.

Di conseguenza, ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Ketorolac deve essere somministrato solo se necessario durante i primi due trimestri di gravidanza.

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.

Vedere "Avvertenze speciali e Precauzioni per l'uso" per quanto riguarda la fertilità femminile.

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

Travaglio e parto

L'impiego di Ketorolac è controindicato, durante il travaglio o il parto perché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale ed inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

Allattamento

E' stato dimostrato che ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte degli animali. Ketorolac è stato rilevato nel latte materno a basse concentrazioni, quindi Ketorolac è controindicato nelle madri che allattano.

Fertilità

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

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

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

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

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

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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 della 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

SOVRADOSAGGIO

Sintomi e segni

Singoli sovradosaggi di Ketorolac sono stati riscontrati associati in differenti circostanze a dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione, ulcera peptica e/o gastrite erosiva e disfunzione renale, che si sono risolti dopo sospensione del trattamento.

Può insorgere sanguinamento gastrointestinale. Raramente possono insorgere ipertensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma dopo ingestione di FANS.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi con assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

Trattamento:

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non ci sono antidoti specifici.

In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

La dialisi non elimina Ketorolac in modo significativo dal circolo sanguigno.

EFFETTI INDESIDERATI

Post-marketing

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti trattati con ketorolac iniettabile; le frequenze degli eventi segnalati non sono note, perché sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

- **Patologie gastrointestinali:** gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi Avvertenze). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, ematemesi, stomatite, stomatiti ulcerative eruttazione, esofagite, ulcerazione gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi Avvertenze) sono stati riportati a seguito della somministrazione. Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

- **Infezioni ed infestazioni:** meningite asettica
- **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, porpora, epistassi
- **Disturbi del sistema immunitario:** anafilassi; reazioni anafilattoidi, reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vasodilatazione rossa, eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** anoressia, iperkaliemia, iponatremia
- **Disturbi psichiatrici:** pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, sonnolenza, stati di torpore, confusione
- **Patologie del sistema nervoso:** cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto
- **Patologie dell'occhio:** visione anormale
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** tinnito, perdita dell'udito, vertigini
- **Patologie renali e urinarie:** poliuria, insufficienza renale acuta, aumento della frequenza urinaria, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, ritenzione urinaria, oliguria, sindrome uremico-emolitica, dolore al fianco (con o senza ematuria, +/- azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di ketorolac iniettabile, segni di insufficienza renale, ad esempio, aumentati livelli di creatinina e di potassio.
- **Patologie cardiache:** palpitazioni, bradicardia, insufficienza cardiaca. Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.
- **Patologie vascolari:** ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, emorragia della ferita post-operatoria.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Avvertenze). Anche se Ketorolac non ha dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, quali infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Ketorolac.

- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** infertilità femminile.

- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**, dispnea, asma, edema polmonare
- **Patologie epatobiliare:** epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** dermatite esfoliativa, eruzione cutanea maculo-papulare, prurito orticaria, porpora, angioedema, sudorazione, reazioni bollose, inclusa la Sindrome di Stevens - Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** mialgia.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** sete eccessiva astenia, edema, reazioni in sede di iniezione, febbre, dolore toracico.
- **Esami diagnostici:** aumento del tempo di sanguinamento, aumento urea sierica, aumento della creatinina, alterazioni dei test di funzionalità epatica.
- **Anomalie di laboratorio**

Vedere sezione "Post-marketing" (Effetti indesiderati).

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: Ketorolac trometamina 30 mg

Eccipienti: Alcool etilico, sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile. Astuccio da 3 fiale da 1 ml.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Doppel Farmaceutici S.r.l.

Via Volturmo 48 - Quinto de Stampi (Rozzano) - Milano

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO:

Determinazione del

Foglio illustrativo

RIKEDOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Ketorolac trometamina

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA

Farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

CONTROINDICAZIONI

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

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ketorolac è controindicato in pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso Ketorolac o altri FANS ed in pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi delle prostaglandine inducono reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Attacchi asmatici, rinite, orticaria.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con emorragia gastrointestinale o perforazione pregressa o in atto, correlata a precedente terapia con FANS. Ulcera peptica/emorragia ricorrenti (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento) pregresse o in atto.
- Come con altri FANS, Ketorolac è controindicato in pazienti con grave insufficienza cardiaca.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica, ed è pertanto controindicato in pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate, che sono stati sottoposti ad interventi ad alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta e in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Ketorolac è controindicato in pazienti con danno renale moderato o grave (creatinina sierica > 442 µmol/L), o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio, il parto o l'allattamento (vedere "Gravidanza ed allattamento").
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.

- Ketorolac è controindicato in pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS, con sali di litio e probenecid (vedere Interazioni).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica prima della chirurgia a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed è controindicato durante gli interventi chirurgici a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento. Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- La combinazione di Ketorolac e pentossifillina è controindicata.

PRECAUZIONI PER L'USO

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

Ketorolac non deve essere utilizzato nel trattamento del dolore lieve o di tipo cronico.

Ketorolac: evidenze epidemiologiche suggeriscono che Ketorolac può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per periodi prolungati (vedere anche Indicazioni, Posologia e Controindicazioni).

L'uso di RIKEDOL in concomitanza con FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclossigenasi - 2.

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

Prima di iniziare la terapia con Ketorolac 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.

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

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi

gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso il ketorolac iniettabile, in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere Interazioni).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere esacerbata (vedere Effetti indesiderati). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale (soprattutto emorragia gastrointestinale). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con ketorolac iniettabile il trattamento deve essere sospeso.

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

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

Come con altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali possono aumentare con l'incremento della dose e la durata del trattamento con ketorolac iniettabile. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose dipendente, soprattutto nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60 mg / die di Ketorolac iniettabile.

Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

Effetti ematologici

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

L'uso di Ketorolac in pazienti con disordini della coagulazione deve essere effettuato con molta cautela e, questi pazienti devono essere attentamente monitorati. Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di terapia anticoagulante, compreso warfarin, profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani, può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento. La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con molta cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere Controindicazioni).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati ematomi post-operatori e altri segni di sanguinamento delle ferite in associazione all'uso peri-operatorio di Ketorolac soluzione iniettabile. I medici devono considerare il potenziale

rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o di chirurgia estetica (vedere Controindicazioni).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere Effetti indesiderati). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di tali reazioni all'inizio della terapia. L'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Sodio/ritenzione di fluidi in pazienti con patologie cardiovascolari ed edema periferico

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema.

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS incluso ketorolac e quindi dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Poiché sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema in associazione all'utilizzo di FANS è necessario monitorare in modo appropriato e allertare i pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata.

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di inibitori selettivi della ciclossigenasi - 2 e alcuni FANS (in particolare ad alte dosi) può essere associato ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Sebbene Ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non sono disponibili dati sufficienti per escludere tale rischio con Ketorolac.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica cronica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale devono essere trattati con Ketorolac solo dopo attenta valutazione. Una simile valutazione deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento di pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti renali

Ketorolac 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 Ketorolac, 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.

Come con altri FANS, il ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, poiché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine. Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con Ketorolac ed altri FANS nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione della volemia e/o del flusso ematico renale, dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In tali pazienti la somministrazione di Ketorolac o di altri FANS può determinare una riduzione dose-dipendente della produzione delle prostaglandine renali e può portare a uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con Ketorolac o altri farmaci anti - infiammatori non steroidei (FANS) è di solito seguita da un recupero dello stato di pretrattamento.

Reazioni anafilattiche (anafiltoidi)

Reazioni anafilattiche (anafiltoidi) (inclusi, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, rossore, eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina, o al Ketorolac iniettabile. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma), e polipi nasali. Le reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, Ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

Precauzioni connesse alla fertilità

L'uso di ketorolac iniettabile, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, può compromettere la fertilità e non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza.

Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, deve essere considerata la sospensione di ketorolac.

Ritenzione di fluidi ed edema

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema sono stati riportati con l'uso di ketorolac e deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Si consiglia cautela quando viene somministrato in concomitanza probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

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

Abuso e dipendenza

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

Anziani. Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione). Pazienti debilitati sembrano tollerare ulcerazioni o sanguinamenti meno bene degli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali, associati all'uso di FANS si verifica in pazienti anziani e/o debilitati.

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 Dose, modo e tempo di somministrazione).

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.

Pazienti con funzione renale compromessa. Poiché Ketorolac e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene, durante il trattamento con Ketorolac si dovrebbe usare cautela in pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, è controindicato l'uso di Ketorolac in pazienti con valori di creatinina sierica superiori a 442 µmol/L.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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

RIKEDOL gocce orali, soluzione contiene paraidrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

INTERAZIONI

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

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

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedi Avvertenze). Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombossano e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, i cui effetti sono prolungati, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione del trattamento con Ketorolac.

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

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

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

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

E' stato segnalato che alcuni farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotressato, e quindi possono aumentarne la tossicità.

E' stato riportato che alcuni farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica del litio. Sono stati riportati casi di aumento di concentrazioni plasmatiche del litio durante la terapia con ketorolac.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 µg / ml), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa 99,2 97,5%, che rappresenta un potenziale incremento di due volte della concentrazione plasmatica di Ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di terapia anticoagulante (warfarin), profilassi con eparina a basse dosi (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento.

Ketorolac soluzione iniettabile ha ridotto la risposta diuretica al furosemide, in soggetti sani normovolemici di circa il 20%, pertanto occorre prestare particolare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antiipertensivi. Il rischio di insufficienza renale acuta, che è di solito reversibile, può essere aumentato in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) quando gli ACE inibitori e/o antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono associati ai FANS. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente titolati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente. Queste interazioni devono essere considerate in

pazienti che assumono Ketorolac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

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

Gli antiacidi non influenzano il grado di assorbimento.

AVVERTENZE SPECIALI

Le gocce orali contengono metileparaidrossibenzoato e propileparaidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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 di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' 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 embrio-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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ketorolac non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se ketorolac viene utilizzato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta il più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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.

Di conseguenza, ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Ketorolac deve essere somministrato solo se necessario durante i primi due trimestri di gravidanza.

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.

Vedere "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso" per quanto riguarda la fertilità femminile.

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

Travaglio e parto

L'impiego di Ketorolac è controindicato, durante il travaglio o il parto perché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale ed inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

Allattamento

E' stato dimostrato che ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte degli animali. Ketorolac è stato rilevato nel latte materno a basse concentrazioni, quindi Ketorolac è controindicato nelle madri che allattano.

Fertilità

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

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

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

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

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

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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.

La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg (pari 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.

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 (vedere Controindicazioni).

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

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

SOVRADOSAGGIO

Sintomi e segni

Singoli sovradosaggi di Ketorolac sono stati riscontrati associati in differenti circostanze a dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione, ulcera peptica e/o gastrite erosiva e disfunzione renale, che si sono risolti dopo sospensione del trattamento.

Può insorgere sanguinamento gastrointestinale. Raramente possono insorgere ipertensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma dopo ingestione di FANS.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi con assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

Trattamento:

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non ci sono antidoti specifici.

In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

La dialisi non elimina Ketorolac in modo significativo dal circolo sanguigno.

EFFETTI INDESIDERATI

Post-marketing

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti trattati con ketorolac iniettabile; le frequenze degli eventi segnalati non sono note, perché sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

- **Patologie gastrointestinali:** gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi Avvertenze). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, ematemesi, stomatite, stomatiti ulcerative eruttazione, esofagite, ulcerazione gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi Avvertenze) sono stati riportati a seguito della somministrazione. Meno frequentemente sono state osservate gastriti.
- **Infezioni ed infestazioni:** meningite asettica
- **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, porpora, epistassi
- **Disturbi del sistema immunitario:** anafilassi; reazioni anafilattoidi, reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vasodilatazione eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** anoressia, iperkaliemia, iponatremia
- **Disturbi psichiatrici:** pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, sonnolenza, stati di torpore, confusione
- **Patologie del sistema nervoso:** cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto
- **Patologie dell'occhio:** visione anormale
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** tinnito, perdita dell'udito, vertigini
- **Patologie renali e urinarie:** poliuria, insufficienza renale acuta, aumento della frequenza urinaria, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, ritenzione urinaria, oliguria, sindrome uremico-emolitica, dolore al fianco (con o senza ematuria, +/- azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di ketorolac iniettabile, segni di insufficienza renale, ad esempio, aumentati livelli di creatinina e di potassio.
- **Patologie cardiache:** palpitazioni, bradicardia, insufficienza cardiaca. Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.
- **Patologie vascolari:** ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, emorragia della ferita post-operatoria.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Avvertenze). Anche se Ketorolac non ha dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, quali infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Ketorolac.

- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** infertilità femminile.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**, dispnea, asma, edema polmonare
- **Patologie epatobiliare:** epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** dermatite esfoliativa, eruzione cutanea maculo-papulare, prurito orticaria, porpora, angioedema, sudorazione, reazioni bollose, inclusa la Sindrome di Stevens - Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** mialgia.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** sete eccessiva astenia, edema, reazioni in sede di iniezione, febbre, dolore toracico.
- **Esami diagnostici:** aumento del tempo di sanguinamento, aumento urea sierica, aumento della creatinina, alterazioni dei test di funzionalità epatica.
- **Anomalie di laboratorio**

Vedere sezione "Post-marketing" (Effetti indesiderati).

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone di gocce, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi; il prodotto eccedente deve essere eliminato.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

1 ml di soluzione contiene

Principio attivo: Ketorolac trometamina 20 mg

Eccipienti: acido citrico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, metile-paraidrossibenzoato sodico, propile-paraidrossibenzoato sodico, acqua depurata.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gocce orali, soluzione.

Flacone da 10 ml di soluzione 20 mg/ml per uso orale.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

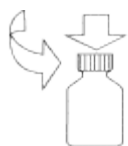
Fidia Farmaceutici S.p.A. - Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

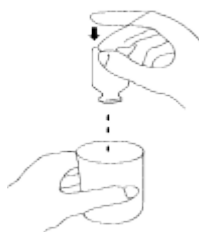
Doppel Farmaceutici S.r.l. - Via Martiri delle Foibe 1 - 29016 Cortemaggiore (PC)

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO: Ottobre 2012

Istruzioni per l'apertura e l'uso del flacone



1) Per aprire, premere e contemporaneamente svitare



2) Tenere il flacone in posizione verticale
NON AGITARE IL FLACONE
In caso di difficoltà di gocciolamento battere leggermente sul fondo del flacone



3) Per chiudere, avvitare.

Agenzia Italiana del Farmaco