

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KETOROLAC DOC Generici 30 mg/ml soluzione iniettabile.  
KETOROLAC DOC Generici 20 mg/ml gocce orali, soluzione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*KETOROLAC DOC Generici 30 mg/ml soluzione iniettabile*

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 30 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: alcool etilico.

*KETOROLAC DOC Generici 20 mg/ml gocce orali, soluzione*

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 20 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: metile-paraidrossibenzoato sodico, propile-paraidrossibenzoato sodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; Gocce orali, soluzione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*KETOROLAC DOC Generici gocce orali, soluzione*

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

*KETOROLAC DOC Generici soluzione iniettabile*

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.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*KETOROLAC DOC Generici gocce orali, soluzione*

**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 ( $\geq$ 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.

#### POPOLAZIONE PEDIATRICA

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 par. 4.3).

#### KETOROLAC DOC Generici soluzione iniettabile

Attenzione: la soluzione iniettabile contiene etanolo pertanto non deve essere utilizzata per via neuroassiale (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 da 10 mg, seguita da dosi da 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 ( $\geq$ 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.

#### POPOLAZIONE PEDIATRICA

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti 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 ( $\geq$ 65 anni)

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

### POPOLAZIONE PEDIATRICA

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto dei 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**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ipersensibilità precedentemente dimostrata a ketorolac o ad altri FANS e, a causa della possibilità di sensibilità crociata, nei pazienti nei quali l'impiego di acido acetilsalicilico o altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine abbiano indotto manifestazioni allergiche (in tali pazienti sono state osservate reazioni simil-anafilattiche gravi).
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale o perforazione in corso o pregressa correlati a una precedente terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Come gli altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con grave insufficienza cardiaca.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica  $> 442 \mu\text{mol/l}$ ) o nei pazienti a rischio di insufficienza renale per ipovolemia o disidratazione.
- L'impiego di ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, in prossimità e durante il parto o durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato nella profilassi analgesica chirurgica e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento.

- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica e, di conseguenza, è controindicato nei pazienti con sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto, e in quelli che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta e in quelli a rischio elevato di emorragia.
- Ketorolac è controindicato in caso di trattamento concomitante con acido acetilsalicilico, altri FANS e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).

Ketorolac è controindicato anche nei seguenti casi:

- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Asma.
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Ipovolemia o disidratazione
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

Attenzione: la soluzione iniettabile contiene etanolo pertanto è controindicato l'uso per via neuroassiale (epidurale o intratecale).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

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.**

L'uso concomitante di KETOROLAC DOC Generici con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, deve essere evitato.

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

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

### **Effetti gastrointestinali**

Ketorolac può causare irritazione gastrointestinale, ulcera e sanguinamento in pazienti con o senza storia pregressa 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 ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

I FANS, compreso ketorolac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite dall'anastomosi gastrointestinali. Si raccomandano una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza ketorolac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

### **Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione**

Durante il trattamento con tutti i FANS, ketorolac incluso, 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.

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). I pazienti debilitati sembrano tollerare ulcerazione ed emorragia meno bene degli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati ai FANS si sono verificati negli anziani e/o nei pazienti debilitati.

Negli anziani e nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente serio è dose-dipendente. 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 (vedere sotto e paragrafo 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perchè tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

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

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 aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Come con gli altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali può aumentare con l'aumento della dose e della durata del trattamento con ketorolac. Il rischio di emorragia gastrointestinale clinicamente grave è dose-dipendente. Questo è particolarmente vero nei pazienti anziani che assumono una dose media giornaliera di ketorolac superiore a 60 mg/die. Un'anamnesi positiva per l'ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare complicanze gastrointestinali gravi durante la terapia con ketorolac.

### **Effetti ematologici**

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

Ketorolac non deve essere somministrato nei pazienti affetti da disturbi della coagulazione. Anche se gli studi non hanno indicato un'interazione significativa tra ketorolac e warfarin o eparina, l'impiego concomitante di ketorolac e terapie che influenzano l'emostasi, inclusa terapia anticoagulante a dosaggi terapeutici (warfarin), eparina a basse dosi (2500-5000 U.I. ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani, può essere associato a un rischio aumentato di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati ematomi post-operatori e altri segni di sanguinamento delle ferite in associazione all'uso peri-operatorio della soluzione iniettabile di ketorolac. I medici devono considerare il potenziale rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, come nei seguenti casi, riportati a titolo esemplificativo ma non limitativo, di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere paragrafo 4.3).

### **Effetti cutanei**

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, che includono dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

I pazienti con una anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata richiedono un monitoraggio e una consulenza appropriati poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

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 a 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 accertata, 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**

Poiché Ketorolac, al pari di altri FANS, è un inibitore potente della sintesi delle prostaglandine, può causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta, deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità renale ridotta o una storia di nefropatia. Si deve prestare cautela poiché è stata notata la comparsa di tossicità renale con ketorolac e gli altri FANS nei pazienti con condizioni che determinino una diminuzione del volume ematico e/o del flusso renale dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di sostegno nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti la somministrazione di ketorolac e altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine renali che può precipitare in un chiaro scompenso o in insufficienza renale. I pazienti a maggiore rischio di questa reazione sono quelli con funzione renale compromessa, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli in trattamento con diuretici e gli anziani. La sospensione della terapia con ketorolac o con altri FANS è generalmente seguita dal ripristino della situazione precedente al trattamento.

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.

### **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  $\mu\text{mol/l}$ .

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

### **Ritenzione di sodio /idrica nelle malattie cardiovascolari ed edema periferico**

È necessaria cautela nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata, poiché sono stati segnalati ritenzione idrica ed edema in associazione con la terapia con FANS.

Ritenzione idrica, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con FANS, incluso ketorolac, e, di conseguenza, ketorolac deve essere impiegato con cautela nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

### **Uso in pazienti con funzione epatica compromessa**

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica dovuta a cirrosi non subiscono alcuna modifica clinicamente importante nella clearance o nell'emivita di ketorolac. Possono verificarsi aumenti borderline di uno o più test di funzionalità epatica. Queste anomalie possono essere transitorie, rimanere invariate, o progredire continuando la terapia. Aumenti sierici significativi (oltre 3 volte superiori al valore normale) di glutammato piruvato transaminasi (SGPT/ALT) o glutammato ossalacetato transaminasi (SGOT/AST) si sono verificati in studi clinici controllati in meno dell'1% dei pazienti. KETOROLAC DOC Generici deve essere interrotto se si sviluppano segni clinici e sintomi consistenti di malattie epatiche o se si verificano manifestazioni sistemiche.

### **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.

### **Reazioni anafilattiche (anafilattoidi)**

Nei pazienti con o senza storia di ipersensibilità ad acido acetilsalicilico, altri FANS o ketorolac possono verificarsi reazioni anafilattiche (anafilattoidi), che includono, a titolo esemplificativo, ma non limitativo, anafilassi, broncospasmo, flushing, ipotensione, edema laringeo e angioedema. Queste possono anche verificarsi in soggetti con storia di angioedema, reattività broncospastica (per esempio asma) e polipi nasali. Le reazioni anafilattoidi, quali l'anafilassi, possono avere un esito fatale. Di conseguenza, ketorolac deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in quelli con sindrome parziale o completa da polipi nasali, angioedema e broncospasmo.

### **Fertilità**

L'uso di ketorolac, come di qualsiasi farmaco inibitore della ciclo ossigenasi e della sintesi delle prostaglandine può compromettere la fertilità e non è raccomandato 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.

### **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. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

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 paragrafo 4.2).

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di probenecid poiché sono state segnalate alterazioni del profilo farmacocinetico con questa combinazione.

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di metotressato poiché è stato riportato che alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine riducono la clearance di questo farmaco e, di conseguenza, ne aumentano la tossicità.

### **Abuso e dipendenza**

Ketorolac è privo di potenziali effetti legati all'assuefazione. Non sono stati osservati sintomi da astinenza in seguito alla sospensione improvvisa di ketorolac.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti:**



## **KETOROLAC DOC Generici soluzione iniettabile contiene etanolo (alcool etilico) e sodio**

- Questo medicinale contiene 12,7 vol % etanolo (alcool), cioè 100 mg per fiala, equivalenti a 2,5 ml di birra, 1,1 ml di vino per fiala. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

- Questo medicinale contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per fiala, cioè è praticamente 'senza sodio'.

## **KETOROLAC DOC Generici gocce orali contiene metile-paraidrossibenzoato e propile-paraidrossibenzoato**

Questo medicinale contiene metile-paraidrossibenzoato e propile-paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di ketorolac e altri FANS.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombossano e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza dell'acido acetilsalicilico, i cui effetti sono prolungati, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione del trattamento con ketorolac.

*In vitro* ketorolac determina una riduzione trascurabile del legame di warfarin con le proteine plasmatiche.

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

Nei pazienti in trattamento concomitante con acido acetilsalicilico o altri FANS può aumentare il rischio di induzione di eventi avversi gravi correlati alla somministrazione di FANS.

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

La somministrazione contemporanea di probenecid e ketorolac porta ad una riduzione della clearance plasmatica e del volume di distribuzione di quest'ultimo e, di conseguenza, a un aumento delle concentrazioni plasmatiche e dell'emivita.

È stato riportato che alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine riducono la clearance di metotressato e quindi è possibile che ne aumentino la tossicità.

È stato riportato che alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando a un aumento della concentrazione plasmatica di quest'ultimo. Sono stati segnalati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio durante la terapia con ketorolac.

Ketorolac trometamina non altera il legame della digossina con le proteine plasmatiche. Studi *in vitro* indicano che, con concentrazioni terapeutiche di salicilati (300 µg/ml), il legame di ketorolac alle proteine viene ridotto approssimativamente del 99.2 - 97.5 %, che significa un potenziale incremento di due volte delle concentrazioni plasmatiche di ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naproxene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non alterano il legame alle proteine di ketorolac trometamina.

Anche se gli studi non hanno indicato un'interazione significativa tra ketorolac e warfarin o eparina, l'impiego concomitante di ketorolac e terapie che influenzano l'emostasi, inclusa terapia anticoagulante a dosaggi terapeutici (warfarin), eparina a basse dosi (2500-5000 U.I. ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani, può essere associato a un rischio aumentato di sanguinamento.

Ketorolac può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica. La somministrazione di ketorolac soluzione iniettabile ha ridotto la risposta diuretica di furosemide in soggetti normovolemici di circa il 20%, perciò particolare cautela deve essere esercitata nei pazienti con scompenso cardiaco.

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 anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dei recettori dell'angiotensina II e di FANS può portare a un aumento, generalmente reversibile, del rischio di insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ketorolac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II. 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 sia dopo l'inizio della terapia concomitante sia periodicamente.

È stato dimostrato che la somministrazione di ketorolac riduce la necessità di analgesia concomitante con oppioidi nel sollievo del dolore post-operatorio.

La somministrazione orale di ketorolac compresse dopo un pasto ricco di grassi porta a una diminuzione del picco e ad un ritardo del tempo necessario al raggiungimento delle concentrazioni di picco di circa 1 ora. Gli antiacidi non influenzano l'assorbimento.

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

## **Gravidanza**

L'impiego di ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, in prossimità o durante il parto o durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3)

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 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.

Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ketorolac può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ketorolac non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se ketorolac è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a ketorolac per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ketorolac deve essere interrotto.

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

- il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale (vedere sopra);
- la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:
  - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Durante i primi due trimestri di gravidanza, ketorolac deve essere somministrato solo se necessario.

La quantità di ketorolac che attraversa la placenta è circa del 10%.

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.

### **Travaglio e parto**

L'impiego di ketorolac è controindicato durante il travaglio e il parto perché, attraverso il suo effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la circolazione fetale e inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

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.

### **Allattamento**

È stato osservato che ketorolac e i suoi metaboliti raggiungono il feto e il latte negli animali. Ketorolac è stato rilevato nel latte materno umano a basse concentrazioni, quindi ketorolac è controindicato nelle donne che stanno allattando con latte materno.

### **Fertilità**

Vedere il paragrafo 4.4 per informazioni sulla fertilità femminile.

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

Ketorolac, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, in alcuni pazienti, può determinare sonnolenza, stordimento, vertigine, insonnia o depressione.

Si consiglia pertanto di usare cautela nella guida di automobili e nell'uso di macchinari e nella conduzione di attività che richiedono vigilanza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Esperienza post-marketing**

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi nei pazienti in trattamento con ketorolac; la frequenza degli eventi riportati non è nota, perché essi sono stati segnalati spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo somministrazione di KETOROLAC DOC Generici sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, eruttazione, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti, stomatiti ulcerative, esofagite, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza della bocca, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). 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, quali l'anafilassi, che possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità (broncospasmo, vasodilatazione, flushing, rash, ipotensione, edema laringeo).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperkaliemia, iponatriemia.

Disturbi psichiatrici: pensieri anomali, depressione, insonnia, ansia, irritabilità, reazioni psicotiche, anomala attività onirica, allucinazioni, euforia, difficoltà nella concentrazione, sonnolenza, confusione.

Patologie del sistema nervoso: cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto.

Patologie dell'occhio: disturbi della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito, perdita dell'udito, vertigini.

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollachiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria  $\pm$  azotemia). Come per gli altri farmaci che inibiscono la sintesi renale delle prostaglandine si possono verificare i segni di insufficienza renale, quali, a titolo esemplificativo e non limitativo, aumento della creatinina e del potassio, dopo una dose di ketorolac.

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, flushing, pallore, sanguinamento post-operatorio delle ferite.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso degli inibitori della ciclossigenasi di tipo 2 e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). Anche se ketorolac non ha mostrato un aumento degli eventi trombotici, come l'infarto cardiaco, non ci sono dati sufficienti per escludere tale rischio con ketorolac (vedere paragrafo 4.4).

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, dispnea, asma.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, dermatite esfoliativa, aumentata sudorazione, rash maculo-papulare, orticaria, prurito, porpora, reazioni bollose, comprese sindrome di Stevens - Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto raramente).

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, febbre, reazioni al sito di iniezione, edema, dolore toracico, sete eccessiva.

Esami diagnostici: aumento del tempo di sanguinamento, aumento dei valori di urea sierica, e della creatinina, alterazione dei test di funzionalità epatica.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi e segni**

Sovradosaggi in dose singola con ketorolac sono stati diversamente associati a dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione, ulcere peptiche e/o gastrite erosiva e disfunzione renale. La situazione si è risolta dopo la sospensione della somministrazione.

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

Sono state riportate reazioni anafilattoidi con l'assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a 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.

### **Trattamento**

Non esistono antidoti specifici. Nel sovradosaggio da FANS si deve adottare una terapia sintomatica e di supporto, e 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 flusso ematico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio/antireumatico non steroideo.

Codice ATC: M01AB15

#### Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Il principio attivo di *KETOROLAC DOC Generici* 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 PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> alfa.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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.

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

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

Ketorolac 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 ketorolac 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.

Ketorolac 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.

Ketorolac somministrato 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.

Ketorolac 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**

### Assorbimento

Ketorolac 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, ketorolac 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 ketorolac 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.

L'assunzione di antiacidi non influenza l'assorbimento di ketorolac.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del ketorolac è del 99%.

Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non modificano il legame proteico di ketorolac.

Il Volume di distribuzione è 0,11 L/Kg.

#### Biotrasformazione

Ketorolac è metabolizzato a livello epatico; i principali metaboliti sono derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%), tutti inattivi.

#### Eliminazione

La principale via di eliminazione di ketorolac e dei suoi metaboliti è quella urinaria e il rimanente è eliminato con le feci. La clearance renale di ketorolac è 0,35-0,55 ml/min/kg.

### **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**

Non vi sono ulteriori informazioni sui dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

#### **Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità**

Ketorolac 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**

*KETOROLAC DOC Generici 30 mg/ml soluzione iniettabile:*

alcol etilico, sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

*KETOROLAC DOC Generici 20 mg/ml gocce orali, soluzione:*

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

### **6.2 Incompatibilità**

Ketorolac è compatibile con aminofillina, xilocaina, morfina, meperidina, dopamina, insulina ed eparina somministrati contemporaneamente in soluzione contenuta in una sacca per fleboclisi per somministrazione e.v., ma non può



essere miscelato a morfina, meperidina, prometazina o idrossizina in una siringa.

### **6.3 Periodo di validità**

*KETOROLAC DOC Generici* 20 mg/ml gocce orali, soluzione: 2 anni.

*KETOROLAC DOC Generici* 30 mg/ml soluzione iniettabile: 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*KETOROLAC DOC Generici* 30 mg/ml soluzione iniettabile: fiale di vetro ambrato di tipo I; confezione da 3 fiale da 1 ml

*KETOROLAC DOC Generici* 20 mg/ml gocce orali, soluzione: flacone ambrato di vetro tipo III, con chiusura in polipropilene contenente 10 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*KETOROLAC DOC Generici* 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 1 ml - A.I.C. n. 037850017

*KETOROLAC DOC Generici* 20 mg/ml gocce orali, flacone 10 ml - A.I.C. n. 037850029

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Maggio 2008.

Data del rinnovo più recente: Maggio 2013.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**