

**KETOROLAC ABC 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.
- Pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso ketorolac o altri FANS e 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.
- Asma.
- **Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.**
- Come per gli altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con **severa insufficienza cardiaca.**
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Pazienti con insufficienza renale moderata o severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) o pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con ASA o altri FANS e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedi Interazioni).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Nella profilassi analgesica prima della chirurgia e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento, a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate.
- Pazienti che sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di KETOROLAC ABC è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, il travaglio, il parto e durante l'allattamento (vedi Avvertenze speciali).

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

#### **PRECAUZIONI PER L'USO**

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

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

***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 (vedi anche Indicazioni terapeutiche, Dose, modo e tempo di somministrazione e Controindicazioni).***

L'uso concomitante di KETOROLAC ABC con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi – 2,

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 ABC 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.

**Precauzioni relative alla fertilità** L'uso di KETOROLAC ABC, 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.

**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 (vedi paragrafo Dose, Modo e Tempo di somministrazione).

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

**Non usare contemporaneamente KETOROLAC ABC ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.**

**Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale** Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto ad altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere par. Controindicazioni), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso Ketorolac iniettabile. 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 (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 par. Interazioni).

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

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

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

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere par. Effetti indesiderati).

Come per gli altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali possono aumentare con l'aumentare della dose e la durata del trattamento con Ketorolac. 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. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

**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)**

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (incluse, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, flushing, rash, ipotensione, edema della laringe e angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina o Ketorolac. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (es. asma) e polipi nasali. Reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere 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.

**Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari.** Poiché sono stati riportati ritenzione idrica 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 cicloossigenasi-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.** : Come con altri FANS Ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, perché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine, può causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta. Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con Ketorolac e 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 questi pazienti la somministrazione di Ketorolac o altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza.

I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, stati di ipoperfusione del rene, malattie renali ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, cirrosi epatica o epatiti gravi, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con Ketorolac o altri antiinfiammatori non steroidei è di solito seguita da un recupero dello stato di pre trattamento.

**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 442µmol/l.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

**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.

**Pazienti con funzione epatica compromessa.**

Durante il trattamento con KETOROLAC ABC 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 ABC qualora si manifestassero evidenze di grave compromissione epatica.

**Effetti ematologici.**

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

KETOROLAC ABC non deve essere somministrato nei pazienti che hanno disordini della coagulazione.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Ketorolac con 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. (Vedi Controindicazioni) La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con estrema cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, 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, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere Controindicazioni).

### **Reazioni cutanee**

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

Ketorolac non deve essere somministrato in concomitanza con probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

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

### **Abuso e dipendenza**

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

## **INTERAZIONI**

Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o recentemente si è assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di KETOROLAC ABC ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei. Nei pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS il rischio di indurre gravi effetti indesiderati FANS-correlati può essere aumentato.

L'uso concomitante di KETOROLAC con corticosteroidi aumenta il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere Precauzioni per l'uso).

Anticoagulanti: i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere Precauzioni per l'uso).

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

L'uso concomitante di KETOROLAC e di agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere Precauzioni per l'uso).

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.

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

Probenecid: 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 di ketorolac e aumentata emivita di ketorolac.

Metotrexato: è stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, potrebbero aumentarne la tossicità.

Litio: è stato riportato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica di litio. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di 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 flg /ml), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa il 99,2-97,5%, pari a un incremento potenziale duplice della concentrazione plasmatica di Ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

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

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

Ketorolac può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica. Ketorolac ha ridotto la risposta diuretica al furosemide nei soggetti sani normovolemici di circa il 20%, quindi si deve prestare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

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

## **AVVERTENZE SPECIALI**

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

Questo medicinale contiene 12,7 vol % etanolo (alcool), ad es. fino a 100 mg per dose, equivalenti a circa 2,5 ml di birra e 1,1 ml di vino per dose.

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.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

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

### **Fertilità, gravidanza ed allattamento.**

**Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.**

#### **Gravidanza:**

L'impiego del KETOROLAC ABC è controindicato in gravidanza, in prossimità o durante il parto e durante 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 cardiache 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 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.

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 ha intenzione di iniziare una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta a livelli più bassi e la durata del trattamento deve essere la 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.

Ketorolac attraversa la placenta nella misura di circa il 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:**

Ketorolac è controindicato durante il travaglio ed il parto poiché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale con gravi conseguenze per la respirazione del nascituro ed 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:**

Ketorolac ed i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte materno, pertanto l'uso è controindicato durante l'allattamento.

#### **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***

KETOROLAC ABC, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

Si consiglia pertanto di usare cautela nella guida di veicoli e nell'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, dovrebbero avere cautela nello svolgimento di attività che richiedono attenzione.

#### **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 alla risposta del paziente.

#### ***Somministrazione intramuscolare***

##### **ADULTI**

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

**La durata della terapia non deve superare i 2 giorni.**

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

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

##### **ANZIANI (≥65 anni)**

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



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

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

#### **SOVRADOSAGGIO**

Con dosaggi di 360 mg/die im. somministrati a volontari sani per 5 giorni.

#### ***Sintomi e segni***

Singoli sovradosaggi di Ketorolac sono stati 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 riportate reazioni anafilattoidi con l'assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

#### ***Trattamento***

Non esistono antidoti specifici.

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal torrente ematico.

In caso di assunzione di una dose eccessiva di KETOROLAC avvertire immediatamente il proprio medico o recarsi al più vicino ospedale.

#### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Post Marketing

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

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi; le reazioni anafilattoidi, quali l'anafilassi, possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità (broncospasmo, vampate, vasodilatazione, rash, ipotensione, edema laringeo)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperkaliemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici: depressione, insonnia, ansia, irritabilità, reazioni psicotiche, anomala attività onirica, allucinazioni, euforia, difficoltà nella concentrazione, stati di torpore, confusione, pensiero anomalo, nervosismo, sonnolenza

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

Patologie dell'occhio: disturbi della visione, visione anormale

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

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Patologie vascolari: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore pallore, sanguinamento post-operatorio delle ferite.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Precauzioni per l'uso). Sebbene ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile con ketorolac.

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

Patologie gastrointestinale: 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 (vedere Precauzioni per l'uso).

Dopo somministrazione di KETOROLAC ABC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazioni, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere Precauzioni per l'uso). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollakiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria/azotemia), aumento della frequenza urinaria+ azotemia)

Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di Ketorolac segni di insufficienza renale, come ad esempio aumenti di creatinina e di potassio

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: infertilità femminile

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 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.*

*Si consiglia di consultare immediatamente il medico o il farmacista in caso di comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non previsto dal presente foglio illustrativo.*

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ABC Farmaceutici S.p.A.- Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

Tel.: 0125/240111

### **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](http://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 dalla portata e dalla 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**

ABC FARMACEUTICI SPA – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

#### **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

#### **KETOROLAC ABC 20mg/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.
- Pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso ketorolac o altri FANS e 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.
- Asma.
- **Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.**
- Come per gli altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con **severa insufficienza cardiaca.**
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipovolemia o disidratazione.
- Pazienti con insufficienza renale moderata o severa (creatinina sierica > 442µmol/l) o pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con ASA o altri FANS e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedi Interazioni).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Nella profilassi analgesica prima della chirurgia e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento, a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate.
- Pazienti che sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di KETOROLAC ABC è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, il travaglio, il parto e durante l'allattamento (vedi paragrafo "Avvertenze Speciali- Gravidanza e Allattamento")

## PRECAUZIONI PER L'USO

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

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

***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 (vedi anche Indicazioni terapeutiche, Dose, modo e tempo di somministrazione e Controindicazioni).***

L'uso concomitante di KETOROLAC con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi – 2.

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 ABC 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.

**Precauzioni relative alla fertilità.** L'uso di Ketorolac, come di qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, dovrebbe essere considerata la sospensione di Ketorolac.

#### **Uso negli 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 (vedi paragrafo Dose, Modo e Tempo di somministrazione).

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 gastrointestinali.**

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

**Non usare contemporaneamente KETOROLAC ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.**

#### **Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale**

**Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione:** durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto ad altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi par. Controindicazioni), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso Ketorolac iniettabile. 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 (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 par. Interazioni).

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

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

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

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere par. Effetti indesiderati).

Come per gli altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali possono aumentare con l'aumentare della dose e la durata del trattamento con Ketorolac. 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. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

**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)**

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (incluse, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, flushing, rash, ipotensione, edema della laringe e angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina o Ketorolac. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (es. asma) e polipi nasali. Reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere 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.

#### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari.**

Poiché sono stati riportati ritenzione idrica 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 cicloossigenasi-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.** Come con altri FANS Ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, perché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine, può causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta. Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con Ketorolac e 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 questi pazienti la somministrazione di Ketorolac o altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza.

I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta funzione renale, stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, cirrosi epatica o epatiti gravi, quelli che assumono diuretici e gli anziani. L'interruzione della terapia con Ketorolac o altri antiinfiammatori non steroidei è di solito seguita da un recupero dello stato di pre trattamento.

**Pazienti con funzione renale compromessa.**

Poiché KETOROLAC ABC 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 442µmol/l.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

**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.

**Pazienti con funzione epatica compromessa.**

Durante il trattamento con KETOROLAC ABC 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 ABC qualora si manifestassero evidenze di grave compromissione epatica.

**Effetti ematologici.**

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

KETOROLAC ABC non deve essere somministrato nei pazienti che hanno disordini della coagulazione.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Ketorolac con 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 (Vedi controindicazioni). La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con estrema cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, 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, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere Controindicazioni).

**Reazioni cutanee**

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



Ketorolac non deve essere somministrato in concomitanza con probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

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

### **Abuso e dipendenza**

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

## **INTERAZIONI**

Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o recentemente si è assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di KETOROLAC ABC ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei. Nei pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS il rischio di indurre gravi effetti indesiderati FANS-correlati può essere aumentato.

L'uso concomitante di KETOROLAC con corticosteroidi aumenta il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere Precauzioni per l'uso).

Anticoagulanti: i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi Precauzioni per l'uso).

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

L'uso concomitante di KETOROLAC e di agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere Precauzioni per l'uso). 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.

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

Probenecid: 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 di ketorolac e aumentata emivita di ketorolac.

Metotrexato: è stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, potrebbero aumentarne la tossicità.

Litio: è stato riportato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica di litio. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di 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 flg /mi), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa il 99,2-97,5%, pari a un incremento potenziale duplice della concentrazione plasmatica di Ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

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

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

KETOROLAC può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica.

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

Ketorolac ha ridotto la risposta diuretica al furosemide nei soggetti sani normovolemici di circa il 20%, quindi si deve prestare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

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

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

### **Fertilità, gravidanza ed allattamento.**

**Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.**

#### **Gravidanza:**

L'impiego del KETOROLAC ABC è controindicato in gravidanza, in prossimità o durante il parto e durante 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 cardiache 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 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.

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 ha intenzione di iniziare una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta a livelli più bassi e la durata del trattamento deve essere la 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. Vedere paragrafo 4.4 per quanto riguarda la fertilità femminile.

*Ketorolac attraversa la placenta nella misura di circa il 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:**

Ketorolac è controindicato durante il travaglio ed il parto poiché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale con gravi conseguenze per la respirazione del nascituro ed 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:**

Ketorolac ed i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte materno, pertanto l'uso è controindicato durante l'allattamento.

### **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**

KETOROLAC ABC, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

Si consiglia pertanto di usare cautela nella guida di veicoli e nell'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, dovrebbero avere cautela nello svolgimento di attività che richiedono attenzione.

## **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**

Con dosaggi di 360 mg/die im. somministrati a volontari sani per 5 giorni.

### ***Sintomi e segni***

Singoli sovradosaggi di Ketorolac sono stati 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 riportate reazioni anafilattoidi con assunzione terapeutica di FANS; ciò può accadere in seguito a sovradosaggio.

### ***Trattamento***

Non esistono antidoti specifici.

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal torrente ematico.

In caso di assunzione di una dose eccessiva di KETOROLAC ABC avvertire immediatamente il proprio medico o recarsi al più vicino ospedale.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### Post Marketing

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

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica

Patologie del sangue e del sistema linfatico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi; le reazioni anafilattoidi, quali l'anafilassi, possono avere esito fatale; reazioni da ipersensibilità (broncospasmo, vampate, vasodilatazione, rash, ipotensione, edema laringeo)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperkaliemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici: depressione, insonnia, ansia, irritabilità, reazioni psicotiche, anomala attività onirica, allucinazioni, euforia, difficoltà nella concentrazione, stati di torpore, confusione, pensiero anomalo, nervosismo, sonnolenza

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

Patologie dell'occhio: disturbi della visione, visione anormale

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

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco, edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Patologie vascolari: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, sanguinamento post-operatorio delle ferite.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e dei FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Precauzioni per l'uso). Sebbene ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile con ketorolac.

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

Apparato gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcere, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi Precauzioni per l'uso).

Dopo somministrazione di KETOROLAC ABC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazioni, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere Precauzioni per l'uso). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollakiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria-azotemia), aumento della frequenza urinaria,

Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di Ketorolac segni di insufficienza renale, come ad esempio aumenti di creatinina e di potassio

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: infertilità femminile

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 urea sierica, aumento della creatinina, alterazioni dei test di funzionalità epatica.

Anomalie di laboratorio

Vedere Sezione Post Marketing (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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

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

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

Tel.: 0125/240111

### **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 dalla portata e dalla 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

1ml 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

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

### PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

- Doppel Farmaceutici s.r.l. Via Martiri delle Foibe 1 - 29016 Cortemaggiore (PC)
- ABC Farmaceutici S.p.A. – Canton Moretti, 29 – 10090 San Bernardo d'Ivrea (TO)

### REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO .....

Istruzioni per l'apertura e l'uso del flacone

1) Per aprire, premere e contemporaneamente svitare



3) Per chiudere, avvitare



2) Tenere il flacone in posizione verticale

NON AGITARE IL FLACONE

In caso di difficoltà di gocciolamento battere leggermente sul fondo del flacone

