

**KROLLER 20 mg/ml gocce orali, soluzione
Ketorolac trometamina**

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

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.

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

- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Ketorolac è controindicato nei pazienti con sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospeso.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con asma.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con diatesi emorragica.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con disturbi della coagulazione.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti in terapia anticoagulante.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Ketorolac è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ulcera peptica attiva o con precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione
- Come per gli altri FANS, Ketorolac è controindicato nei pazienti con severa insufficienza cardiaca.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con insufficienza renale moderata o severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione
- Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio e il parto e durante l'allattamento (Vedere Gravidanza e allattamento).
- A causa della possibilità di sensibilità crociata Ketorolac è controindicato nei 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).
- Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica prima della chirurgia a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento ed è controindicato durante gli interventi chirurgici a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate che

sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento.

- Ketorolac è controindicato nei pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS, con sali di litio e probenecid.
- La combinazione di Ketorolac e pentossifillina è controindicata.

PRECAUZIONI PER L'USO

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

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

Ketorolac: 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 periodi prolungati.

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

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

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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

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.

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati. Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi elevate di FANS, incluso Ketorolac iniettabile, in pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (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.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la loro condizione può essere esacerbata (vedere Effetti indesiderati). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire

qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con Ketorolac iniettabile il trattamento deve essere sospeso.

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

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 iniettabile. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente, soprattutto nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60 mg/die di Ketorolac iniettabile. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

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.

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 specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

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 (vedi paragrafo Dose, modo e tempo di somministrazione).

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Effetti ematologici

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

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

La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con estrema cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

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

rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio, ma non solo, in casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica.

Reazioni cutanee

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

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

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema. Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS incluso Ketorolac e quindi deve essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Effetti respiratori

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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

Effetti renali

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. 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 funzionalità renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, 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.

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

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

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 1,8 mg/dl.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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 iniettabile. 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.

Precauzioni relative alla fertilità

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

Ritenzione di fluidi ed edema

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

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

Si consiglia cautela quando 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, possono aumentarne la tossicità.

Pazienti con funzione epatica compromessa

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

Abuso e dipendenza

Ketorolac non provoca dipendenza.

INTERAZIONI

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

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

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).

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

Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombossano e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza degli effetti prolungati dell'aspirina, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione di Ketorolac.

Vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando gli agenti anti-aggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono combinati con i FANS.

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

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

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

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

E' stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, possono aumentarne la tossicità. La somministrazione di Ketorolac con metotrexato deve perciò essere attuata con cautela.

E' 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 che può aumentarne la tossicità. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio durante la terapia con Ketorolac. La somministrazione di Ketorolac con litio deve perciò essere attuata con cautela.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 µg/ml), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa 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, acataminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Ketorolac 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.

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

Diuretici, ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antiipertensivi. Il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) quando gli ACE-inibitori e/o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono combinati con i FANS.

Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente titolati e dovrebbe essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito.

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

La somministrazione orale di Ketorolac dopo un pasto ricco di grassi ha determinato un ritardo e una riduzione del picco di concentrazione di ketorolac di circa 1 ora. Gli antiacidi non hanno influenzato il grado di assorbimento.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento.

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

L'impiego di Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio e il parto e durante l'allattamento (vedere paragrafo 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 delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli

animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

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

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ketorolac non dovrebbe essere somministrato a meno che non sia strettamente necessario.

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

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

- Il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;

- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Ketorolac dovrebbe essere somministrato solo se necessario.

Vedere Precauzioni per l'uso per la fertilità femminile.

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

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 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.

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.

Allattamento

E' stato dimostrato che Ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte degli animali

Ketorolac è stato rilevato nel latte materno a basse concentrazioni, pertanto ketorolac è controindicato nelle madri che allattano.

Fertilità

L'uso di Ketorolac, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

KROLLER gocce orali contiene metileparaidrossibenzoato e propileparidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

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

Si consiglia pertanto di usare cautela nello svolgimento di attività che richiedono attenzione.

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

Ketorolac, 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.

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 40mg.

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

ANZIANI (≥65 anni)

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

BAMBINI

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

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

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

SOVRADOSAGGIO

Sintomi e segni

Con dosaggi di 360 mg/die im. somministrati a volontari sani per 5 giorni, sono stati riscontrati i seguenti sintomi: gastrite erosiva, dolore addominale ed ulcera peptica, scomparsi con la sospensione del trattamento. 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

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di supporto (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). Non ci sono antidoti specifici. La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal flusso sanguigno.

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 iniettabile: le frequenze degli eventi segnalati non sono noti, perché sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

- **Patologie gastrointestinali:** gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcera peptica, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere Precauzioni per l'uso). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, ematemesi, stomatite, stomatite ulcerativa, eruttazione, flatulenza, esofagite, ulcera gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere Precauzioni per l'uso) sono stati riportati a seguito della somministrazione. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.
- **Infezioni ed infestazioni:** meningite asettica
- **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, porpora, epistassi

- **Disturbi del sistema immunitario:** anafilassi, reazioni anafilattoidi, reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale, reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vasodilatazione, vampate, rash, ipotensione, edema laringeo.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** anoressia, iperkaliemia, iponatriemia.
- **Disturbi psichiatrici:** pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, sonnolenza, confusione.
- **Patologie del sistema nervoso:** cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto.
- **Patologie dell'occhio:** visione anormale
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** tinnito, perdita dell'udito, vertigini.
- **Patologie renali e urinarie:** insufficienza renale acuta, aumento della frequenza urinaria, nefrite interstiziale, pollachiuria, sindrome nefrosica, ritenzione urinaria, oliguria, sindrome uremico-emolitica, dolore al fianco (con o senza ematuria +/- azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi renale delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di Ketorolac iniettabile segni di compromissione renale, come ad esempio aumenti di creatinina e di potassio.
- **Patologie cardiache:** palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca, edema, ipertensione.
- **Patologie vascolari:** ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, emorragia della ferita post-operatoria. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio 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 dell'apparato riproduttivo e della mammella:** infertilità femminile
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** dispnea, asma, edema polmonare
- **Patologie epatobiliari:** epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** dermatite esfoliativa, rash maculo-papulare, prurito, orticaria, porpora, angioedema, sudorazione, reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** mialgia
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** sete eccessiva, astenia, edema, reazioni in sede di iniezione, febbre, dolore toracico.
- **Esami diagnostici:** aumento del tempo di sanguinamento, aumento urea sierica, aumento della creatinina, alterazione dei test di funzionalità epatica.
- **Anomalie di laboratorio:** vedere sezione post Marketing (Effetti indesiderati)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce. Dopo la prima apertura del flacone di gocce, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi; il prodotto eccedente deve essere eliminato.

Tenere il medicinale fuori 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, metileparaidrossibenzoato sodico, propileparaidrossibenzoato 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

Neapharma s.r.l. - Via Madonna di Campagna, 4 - Garbagna Novarese (NO)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Doppel Farmaceutici s.r.l. Via Martiri della Foibe 1 - 29016 Cortemaggiore (PC)

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA

Istruzioni per l'apertura e l'uso del flacone

1) Per aprire, premere e contemporaneamente svitare



2) Tenere il flacone in posizione verticale
NON AGITARE IL FLACONE

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

3) Per chiudere, avvitare



**KROLLER 30 mg/ml soluzione iniettabile
Ketorolac trometamina**

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

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 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

- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospeso.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con asma.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con diatesi emorragica.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con disturbi della coagulazione.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti in terapia anticoagulante.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Ketorolac è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ulcera peptica attiva o con precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione
- Come per gli altri FANS, Ketorolac è controindicato nei pazienti con severa insufficienza cardiaca.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione
- Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio e il parto e durante l'allattamento (Vedere Gravidanza e allattamento).
- A causa della possibilità di sensibilità crociata Ketorolac è controindicato nei 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).

- Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica prima della chirurgia a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento ed è controindicato durante gli interventi chirurgici a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate che sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Ketorolac è controindicato nei pazienti attualmente trattati con ASA o altri FANS, con sali di litio e probenecid,
- Ketorolac soluzione iniettabile è controindicato per somministrazione neuro assiale (epidurale o intratecale) a causa del suo contenuto di alcol
- La combinazione di Ketorolac e pentossifillina è controindicata.

PRECAUZIONI PER L'USO

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

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

Ketorolac: 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 periodi prolungati.

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

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

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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

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.

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati. Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi elevate di FANS, incluso Ketorolac iniettabile, in pazienti con una storia di ulcera,

soprattutto se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (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 .

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

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

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 iniettabile. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente, soprattutto nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60 mg/die di Ketorolac iniettabile. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

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.

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 specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

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).

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Effetti ematologici

Ketorolac inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento. L'uso di Ketorolac nei pazienti che hanno disordini della coagulazione deve essere effettuato con molta cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati. Anche se gli studi non indicano una

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

La somministrazione di Ketorolac in questi pazienti deve essere effettuata con estrema cautela, e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

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

Reazioni cutanee

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

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

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema. Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS incluso Ketorolac e quindi deve essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

Effetti respiratori

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica cronica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale

devono essere trattati con Ketorolac solo dopo attenta valutazione. Una simile valutazione deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento di pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti renali

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. 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 funzionalità renale, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, 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.

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

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

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 1,8 mg/dl.

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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 iniettabile. 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.

Precauzioni relative alla fertilità

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

Ritenzione di fluidi ed edema

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

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

Si consiglia cautela quando 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, possono aumentarne la tossicità.

Uso pediatrico

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

Abuso e dipendenza

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

Pazienti con funzione epatica compromessa

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

INTERAZIONI

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

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

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).

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

Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombassano e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza degli effetti prolungati dell'aspirina, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione di Ketorolac.

Vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando gli agenti anti-aggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono combinati con i FANS.

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

E' stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, possono aumentarne la tossicità. La somministrazione di Ketorolac con metotrexato deve perciò essere attuata con cautela.

E' 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 che può aumentarne la tossicità. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio durante la terapia con Ketorolac. La somministrazione di Ketorolac con litio deve perciò essere attuata con cautela.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 µg/ml), il legame di Ketorolac è stato ridotto da circa 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, acataminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di Ketorolac trometamina con le proteine.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Ketorolac 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.

Ketorolac soluzione iniettabile 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.

Diuretici, ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antiipertensivi. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ketorolac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) quando gli ACE-inibitori e/o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono combinati con i FANS.

Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente titolati e dovrebbe essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito.

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

La somministrazione orale di Ketorolac dopo un pasto ricco di grassi ha determinato un ritardo e una riduzione del picco di concentrazione di ketorolac di circa 1 ora. Gli antiacidi non hanno influenzato il grado di assorbimento

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento.

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

L'impiego del Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio e il parto e durante l'allattamento (vedere paragrafo 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 delle 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 dovrebbe essere somministrato a meno che non sia strettamente necessario.

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

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

- Il feto a:
 - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
 - disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
 - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Ketorolac dovrebbe essere somministrato solo se necessario.

Vedere Precauzioni per l'uso per la fertilità femminile.

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

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 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.

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.

Allattamento

E' stato dimostrato che Ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte degli animali

Ketorolac è stato rilevato nel latte materno a basse concentrazioni, pertanto ketorolac è controindicato nelle madri che allattano.

Fertilità

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

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

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

KROLLER soluzione iniettabile contiene alcool etilico

Questo medicinale contiene il 10% di alcool etilico, fino a 100 mg per dose, equivalenti a 20 ml di birra e a 8 ml di vino per dose.

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.

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

Ketorolac, 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.

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 40mg.

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

SOVRADOSAGGIO

Sintomi e segni

Con dosaggi di 360 mg/die im. somministrati a volontari sani per 5 giorni, sono stati riscontrati i seguenti sintomi: gastrite erosiva, dolore addominale ed ulcera peptica, scomparsi con la sospensione del trattamento.

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

In seguito a sovradosaggio di FANS i pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di supporto (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). Non ci sono antidoti specifici. La dialisi non elimina ketorolac in modo significativo dal flusso sanguigno.

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 iniettabile: le frequenze degli eventi segnalati non sono noti, perché sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

- **Patologie gastrointestinali:** gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcera peptica, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere Precauzioni per l'uso). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, ematemesi, stomatite, stomatite ulcerativa, eruttazione, flatulenza, esofagite, ulcera gastrointestinale, sanguinamento rettale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere Precauzioni per l'uso) sono stati riportati a seguito della somministrazione. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.
- **Infezioni ed infestazioni:** meningite asettica
- **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, porpora, epistassi
- **Disturbi del sistema immunitario:** anafilassi, reazioni anafilattoidi, reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale, reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vasodilatazione, vampate, rash, ipotensione, edema laringeo.

- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** anoressia, iperkaliemia, iponatriemia.
- **Disturbi psichiatrici:** pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, sonnolenza, confusione.
- **Patologie del sistema nervoso:** cefalea, capogiri, convulsioni, parestesia, ipercinesia, alterazioni del gusto.
- **Patologie dell'occhio:** visione anormale
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** tinnito, perdita dell'udito, vertigini.
- **Patologie renali e urinarie:** insufficienza renale acuta, aumento della frequenza urinaria, nefrite interstiziale, pollachiuria, sindrome nefrosica, ritenzione urinaria, oliguria, sindrome uremico-emolitica, dolore al fianco (con o senza ematuria +/- azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi renale delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di Ketorolac iniettabile segni di compromissione renale, come ad esempio aumenti di creatinina e di potassio.
- **Patologie cardiache:** palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca, edema, ipertensione.
- **Patologie vascolari:** ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, emorragia della ferita post-operatoria. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 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 dell'apparato riproduttivo e della mammella:** infertilità femminile
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** dispnea, asma, edema polmonare
- **Patologie epatobiliari:** epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** dermatite esfoliativa, rash maculo-papulare, prurito, orticaria, porpora, angioedema, sudorazione, reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).

- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** mialgia
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** sete eccessiva, astenia, edema, reazioni in sede di iniezione, febbre, dolore toracico.
- **Esami diagnostici:** aumento del tempo di sanguinamento, aumento urea sierica, aumento della creatinina, alterazione dei test di funzionalità epatica.
- **Anomalie di laboratorio:** vedere sezione post Marketing (Effetti indesiderati)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Tenere 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

Neapharma S.r.l. - Via Madonna di Campagna, 4 - Garbagna Novarese (NO)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Doppel Farmaceutici s.r.l. - Via Volturno 48 - Quinto de Stampi (Rozzano) - Milano

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

Agenzia Italiana del Farmaco