

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
KROLLER 30 mg/ ml soluzione iniettabile
KROLLER 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KROLLER 30mg/ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 30 mg.

KROLLER 20 mg/ml gocce orali, soluzione

1ml di soluzione contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 20 mg.

Per gli eccipienti, vedere par. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KROLLER gocce orali, soluzione

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

KROLLER soluzione iniettabile

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

Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso *ketorolac somministrato* endovena può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KROLLER gocce orali

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

ADULTI

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

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.

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

BAMBINI

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

KROLLER soluzione iniettabile

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

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

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

Somministrazione intramuscolare

ADULTI

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

La durata della terapia non deve superare i 2 giorni.

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

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

ANZIANI (≥65 anni)

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

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

BAMBINI

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

Somministrazione endovenosa

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

ADULTI

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

ANZIANI (≥65 anni)

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

BAMBINI

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

Coliche renali

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

4.3 Controindicazioni

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

- Ketorolac è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 disordini 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 grave 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 paragrafo 4.6).
- 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.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

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

Ketorolac: evidenze epidemiologiche suggeriscono che Ketorolac può essere associato 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 (vedere anche paragrafo 4.1, 4.2, 4.3).

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 (vedere paragrafo 4.5)

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 paragrafo 4.8). 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 par. 4.2).

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS.

Effetti ematologici

Ketorolac inibisce la funzionalità piastrinica e potrebbe prolungare il tempo di sanguinamento. L'uso di Ketorolac nei pazienti che hanno disturbi 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 (vedere paragrafo 4.8). 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

KROLLER gocce orali, soluzione contiene para-idrossibenzoati che possono provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. 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 aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando gli agenti anti-aggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) 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

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

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, acetaminofene, 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. 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.

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'impiego di Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio e il parto e durante l'allattamento (vedere par. 4.3).

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

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

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

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 paragrafo 4.4 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.

4.7 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.

4.8 Effetti indesiderati

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 paragrafo 4.4). 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 paragrafo 4.4) 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 4.4). 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)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

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

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il principio attivo di *KROLLER* è Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE₂ e PGF₂ alfa.

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

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

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

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

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

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

Ketorolac somministrato i.m. 30 mg ha evidenziato una durata di azione più prolungata rispetto a morfina e meperidina.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

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

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

Metabolismo

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

Eliminazione

La principale via di eliminazione di Ketorolac e dei suoi metaboliti è quella urinaria e il rimanente è eliminato con le feci. La clearance renale di ketorolac è 0.35-0.55 ml/min/Kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

Tossicità per somministrazioni ripetute

Somministrazioni quotidiane ad alti dosaggi per via orale nel topo (30 mg/kg per 6 mesi) e nella scimmia (9 mg/kg per 12 mesi) hanno evidenziato gastroenteropatia (nel topo) e lieve nefrotossicità. Somministrazioni i.m. nel coniglio (15 mg/kg per 1 mese) e nella scimmia (13,5 mg/kg per 3 mesi) hanno evidenziato lieve reazione infiammatoria nel sito di iniezione. Somministrazioni e.v. nel coniglio e nella scimmia (2,5 mg/kg per 2 settimane) sono risultate ben tollerate.

Tossicità fetale

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

Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

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

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

KROLLER 30 mg/ml soluzione iniettabile

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

KROLLER 20mg/ml gocce orali, soluzione

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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.

6.5 Natura e contenuto della confezione

KROLLER 30 mg/ml soluzione iniettabile: fiale di vetro ambrato di tipo I; confezione da 3 fiale da 1 ml

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

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neapharma Srl
Via Madonna di Campagna, 4
28070 Garbagna Novarese (NO)

8.0 NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KROLLER 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 1 ml A.I.C. n.
037908011

KROLLER 20 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 10ml A.I.C. n.
037908023

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco