

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kevindol 20 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Kevindol 20 mg/ml gocce orali, soluzione*

1 ml di soluzione contiene:

**Principio attivo:** ketorolac trometamolo 20 mg

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

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

**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.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 16 anni. Kevindol è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

### 4.3 Controindicazioni

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

Kevindol è controindicato nei seguenti casi

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nei pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso Kevindol o altri FANS e in pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi di prostaglandine abbiano indotto reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Attacchi asmatici, rinite, orticaria.
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei, Kevindol è controindicato in pazienti con grave insufficienza cardiaca.
- Kevindol inibisce la funzione piastrinica, ed è pertanto controindicato in pazienti con sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto, in pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta e, in quei pazienti ad alto rischio di sanguinamento.
- Insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica > 442 µmol/L), o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
- Cirrosi epatica o grave insufficienza epatica.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con ASA o altri farmaci antinfiammatori non steroidei e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Kevindol inibisce la funzione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato l'uso nella profilassi analgesica chirurgica e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di Kevindol è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

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

Prima di iniziare la terapia con Kevindol occorre accertarsi che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso il Kevindol, acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

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

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso Kevindol, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state segnalate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni degli effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti debilitati sono maggiormente esposti ad alto rischio di ulcerazioni ed emorragia. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali, associati all'uso di FANS si verifica in pazienti anziani e/o debilitati.

Nei soggetti anziani inoltre si può verificare un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco e una contemporanea riduzione della clearance. Pertanto, oltre ad una riduzione della dose complessiva, può essere opportuno un più lungo intervallo tra le dosi (vedere paragrafo 4.2).

### **Effetti gastrointestinali**

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

### **Non usare contemporaneamente Kevindol ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.**

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

soluzione iniettabile. Il rischio di grave emorragia gastrointestinale è dose dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. La terapia concomitante con agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con un'anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Come con altri FANS, anche con Kevindol, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali può aumentare con l'aumento della dose e la durata del trattamento.

Il rischio di grave sanguinamento gastrointestinale è dose dipendente. Questo è particolarmente vero nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60mg/die di Kevindol. Un'anamnesi di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Kevindol.

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

### **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 ematologici**

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

Kevindol deve essere somministrato con molta cautela in pazienti con disturbi della coagulazione e questi devono essere attentamente monitorati. Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Kevindol e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Kevindol e farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di anticoagulanti, quali warfarin, eparina a basse dosi (2500-5000 U.I. ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani, può essere associato ad un aumentato rischio di emorragia. Kevindol deve essere somministrato con cautela in questi pazienti, che devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.3).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati ematomi post-operatori e altri segni di sanguinamento delle ferite in associazione all'uso peri-operatorio della

soluzione iniettabile di Kevindol. I medici devono considerare il potenziale rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere paragrafo 4.3).

### **Reazioni cutanee**

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

Kevindol deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

Occorre prestare cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state segnalate ritenzione idrica ed edema.

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

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

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

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

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

Kevindol, 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 Kevindol 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**

Kevindol, al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale o con storia di malattia renale, poiché inibisce la sintesi delle prostaglandine. In tali pazienti la somministrazione di Kevindol ed altri FANS può causare una riduzione del volume del sangue e/o del flusso ematico renale, in cui le prostaglandine hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In tali pazienti la somministrazione di Kevindol o di altri FANS può determinare una riduzione dose-dipendente della produzione delle prostaglandine renali e può precipitare in evidente compromissione o insufficienza renale. I pazienti soggetti, con maggior rischio, a questa reazione sono quelli con compromissione renale cronica, insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, pazienti in terapia diuretica e anziani. In genere i sintomi si risolvono con la sospensione della terapia con Kevindol o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

### **Pazienti con funzione epatica compromessa**

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

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

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (inclusi, ma non limitati a, anafilassi, broncospasmo, rossore, eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza un'anamnesi di ipersensibilità ad aspirina, ad altri FANS o al Kevindol. Questi possono verificarsi anche in soggetti con un'anamnesi di angioedema, reattività bronco spastica (ad esempio asma), ipersensibilità e poliposi nasale. Le reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, Kevindol deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

### **Precauzioni relative alla fertilità**

L'uso di Kevindol soluzione iniettabile, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza.

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

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

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

## **Abuso del farmaco e dipendenza**

Kevindol è risultato privo di potenziale dipendenza. Non sono stati osservati sintomi di astinenza in seguito all'interruzione improvvisa del Kevindol

## **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

- Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono provocare reazioni allergiche (anche ritardate).
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

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

### **Corticosteroidi**

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

### **Agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)**

Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati contemporaneamente con ASA o altri FANS, il rischio di eventi avversi gravi correlati ai FANS risulta essere aumentato.

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

### **Anticoagulanti**

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

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

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Kevindol e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Kevindol e farmaci che agiscono sull'emostasi, inclusi dosi terapeutiche di anticoagulanti quali warfarin, eparina a basse dosi (2500-5000 unità ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di emorragia.

### **Pentossifillina**

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

### **Probenecid**

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

### **Metotrexato**

È stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la sintesi di metotrexato, e quindi potrebbero aumentarne la tossicità.

### **Litio**

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

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 approssimativamente da 99,2 a 97,5%, che rappresenta un potenziale incremento di due volte della concentrazione plasmatica di ketorolac non legato.

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

### **Furosemide**

Kevindol soluzione iniettabile può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica, in soggetti sani normovolemici, di circa il 20%, pertanto occorre prestare particolare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

### **Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II**

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

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

È stato dimostrato che Kevindol riduce la necessità di usare analgesici oppioidi in concomitanza, per il sollievo del dolore post-operatorio.

Gli antiacidi non influenzano il grado di assorbimento.

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.



## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Kevindol è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Kevindol deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

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, 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 segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ketorolac trometamolo Kevindol potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è di solito reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso a seguito del trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Kevindol non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Kevindol è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a ketorolac trometamolo per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere considerato il monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso.

In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ketorolac trometamolo Kevindol deve essere interrotto.

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

- il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione / chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, (vedere sopra);

- la madre e il neonato, 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 che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza Kevindol è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

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

#### Fertilità

L'uso di Kevindol, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

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

Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

#### Travaglio e parto

L'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.

Kevindol è controindicato durante il travaglio e il parto perché, attraverso il suo effetto di inibizione della sintesi delle prostaglandine, può avere effetti negativi sulla circolazione del feto e inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragie uterine.

#### Allattamento

Kevindol e i suoi metaboliti sono stati rilevati nel feto e nel latte degli animali.

Kevindol è escreto in piccole quantità nel latte materno, pertanto è controindicato nelle mamme che allattano.

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

Con l'uso di Kevindol alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, capogiri, vertigini, insonnia o depressione. Se i pazienti avvertono questi, o altri effetti indesiderati simili, devono prestare attenzione nello svolgimento delle attività che richiedono attenzione.

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti che ricevono Kevindol; le frequenze degli eventi segnalati sono non note, perché esse sono state segnalate volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di

natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

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

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

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

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

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

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

Patologie dell'occhio: disturbi della vista.

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

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, insufficienza cardiaca.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state segnalate in associazione al trattamento con FANS.

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei COXIB e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Anche se Kevindol non ha dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, quali infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Kevindol.

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

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

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollachiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria, +/- dell'azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine renali, dopo somministrazione di ketorolac, possono verificarsi segni di compromissione renale, ad esempio, aumentati livelli di creatinina e di potassio.

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

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

### **Test di laboratorio**

Vedere paragrafo Esperienza 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi e segni**

A seguito di sovradosaggio di Kevindol sono stati riscontrati: gastrite erosiva, ulcera peptica, dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione e disfunzione renale, scomparsi con la sospensione del farmaco.

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

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

### **Trattamento**

Non esistono antidoti specifici.

In caso di sovradosaggio di FANS va adottata una terapia sintomatica e di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio/antireumatico non steroideo;  
codice ATC: M01AB15.

Il principio attivo di Kevindol è Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> alfa.

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. alla dose di 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

Kevindol è rapidamente e completamente assorbito per via orale con un picco di concentrazione plasmatici 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 orale al 2% sono risultati essere bioequivalenti in termini di AUC ed emivita.

Parimenti, dopo somministrazione intramuscolare di 30 mg, Kevindol 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 Kevindol 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 metabolici sono derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%), tutti inattivi.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione di ketorolac e dei suoi metabolici 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 gastro enteropatia (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

Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), peri-postnatale (9 mg/kg) e fertilità (16 mg/kg femmina, 9 mg/kg maschio) nel ratto, non hanno evidenziato effetti teratogeni né modificazioni della fertilità e capacità riproduttiva.

Prolungamento della gravidanza e/o distocia materna e conseguente mortalità perinatale sono stati notati nel ratto alle dosi più elevate.

#### Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

acido citrico anidro, **sodio** diidrogeno fosfato diidrato, **metilparaidrossibenzoato**, **propilparaidrossibenzoato**, **sodio** idrossido, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 6 mesi.

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

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

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

Flacone di vetro tipo III color ambra da 10 ml.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

So.Se. PHARM S.r.l. Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (Roma).

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kevindol 20mg/ml gocce orali soluzione - flacone 10 ml A.I.C. n. 037746029

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

Prima autorizzazione: 29 Gennaio 2009

Rinnovo illimitato: 29 Gennaio 2014

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kevindol 30 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Kevindol 30 mg/ml soluzione iniettabile*

Ogni fiala contiene:

**Principio attivo:** ketorolac trometamolo 30 mg

Eccipiente con effetti noti: etanolo (alcol).

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

**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.

La soluzione si presenta limpida e leggermente giallina, tale colorazione non influenza l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

##### 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.

Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 16 anni. Kevindol L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

### **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.

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

#### *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.**

Kevindol è controindicato nei seguenti casi

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nei pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso Kevindol o altri FANS e in pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi di prostaglandine abbiano indotto reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Attacchi asmatici, rinite, orticaria.
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.
- Al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei, Kevindol è controindicato in

- pazienti con grave insufficienza cardiaca.
- Kevindol inibisce la funzione piastrinica, ed è pertanto controindicato in pazienti con sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto, in pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta e, in quei pazienti ad alto rischio di sanguinamento.
  - Insufficienza renale di grado moderato o grave (creatinina sierica > 442 µmol/L), o in pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipovolemia o disidratazione.
  - Cirrosi epatica o grave insufficienza epatica.
  - Diatesi emorragica.
  - Disordini della coagulazione.
  - Pazienti che hanno subito interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o emostasi incompleta.
  - Pazienti in terapia anticoagulante.
  - Trattamento concomitante con ASA o altri farmaci antinfiammatori non steroidei e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).
  - Pazienti in terapia diuretica intensiva.
  - Kevindol inibisce la funzione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento, pertanto è controindicato l'uso nella profilassi analgesica chirurgica e durante gli interventi chirurgici perché aumenta il rischio di sanguinamento.
  - Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
  - L'impiego di Kevindol è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento.

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

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

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

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

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

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

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

Prima di iniziare la terapia con Kevindol occorre accertarsi che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso il Kevindol, acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

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

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso Kevindol, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state segnalate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

### *Anziani*

Nei pazienti anziani o debilitati occorre particolare cautela, poiché l'incidenza di alcuni degli effetti indesiderati può essere più alta rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti debilitati sono maggiormente esposti ad alto rischio di ulcerazioni ed emorragia. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali, associati all'uso di FANS si verifica in pazienti anziani e/o debilitati.

Nei soggetti anziani inoltre si può verificare un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco e una contemporanea riduzione della clearance. Pertanto, oltre ad una riduzione della dose complessiva, può essere opportuno un più lungo intervallo tra le dosi (vedere paragrafo 4.2).

### **Effetti gastrointestinali**

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

### **Non usare contemporaneamente Kevindol ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.**

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS, incluso Kevindol soluzione iniettabile. Il rischio di grave emorragia gastrointestinale è dose dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. La terapia concomitante con agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con un'anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS, compreso ketorolac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite dall'anastomosi gastrointestinali. Si raccomandano una stretta sorveglianza

medica e cautela quando si utilizza ketorolac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

### **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 ematologici**

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

Kevindol deve essere somministrato con molta cautela in pazienti con disordini della coagulazione e questi devono essere attentamente monitorati. Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Kevindol e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Kevindol e farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di anticoagulanti, quali warfarin, eparina a basse dosi (2500-5000 U.I. ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani, può essere associato ad un aumentato rischio di emorragia. Kevindol deve essere somministrato con cautela in questi pazienti, che devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.3).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati ematomi post-operatori e altri segni di sanguinamento delle ferite in associazione all'uso peri-operatorio della soluzione iniettabile di Kevindol. I medici devono considerare il potenziale rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o chirurgia estetica (vedere paragrafo 4.3).

### **Reazioni cutanee**

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

Kevindol deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

Occorre prestare cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state segnalate ritenzione idrica ed edema.

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

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

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

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

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

devono essere trattati con Kevindol 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**

Kevindol, 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 Kevindol 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**

Kevindol, al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale o con storia di malattia renale, poiché inibisce la sintesi delle prostaglandine. In tali pazienti la somministrazione di Kevindol ed altri FANS può causare una riduzione del volume del sangue e/o del flusso ematico renale, in cui le prostaglandine hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In tali pazienti la somministrazione di Kevindol o di altri FANS può determinare una riduzione dose-dipendente della produzione delle prostaglandine renali e può precipitare in evidente compromissione o insufficienza renale. I pazienti soggetti, con maggior rischio, a questa reazione sono quelli con compromissione renale cronica, insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, pazienti in terapia diuretica e anziani. In genere i sintomi si risolvono con la sospensione della terapia con Kevindol o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

### **Pazienti con funzione epatica compromessa**

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

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

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (inclusi, ma non limitati a, anafilassi, broncospasmo, rossore, eruzione cutanea, ipotensione, edema laringeo ed angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza un'anamnesi di ipersensibilità ad aspirina, ad altri FANS o al Kevindol. Questi possono verificarsi anche in soggetti con un'anamnesi di angioedema, reattività bronco spastica (ad esempio asma), ipersensibilità e poliposi nasale. Le reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, Kevindol deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

### **Precauzioni relative alla fertilità**

L'uso di Kevindol soluzione iniettabile, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza.

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

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

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

### **Abuso del farmaco e dipendenza**

Kevindol è risultato privo di potenziale dipendenza. Non sono stati osservati sintomi di astinenza in seguito all'interruzione improvvisa del Kevindol

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

Questo medicinale contiene 100 mg di **alcol etilico** per ogni fiala, corrispondenti al 10% p/v, equivalenti a 1 ml di vino e 2,5 ml di birra. Pertanto, il prodotto può essere dannoso per soggetti alcolisti e deve essere somministrato con cautela in gruppi di pazienti a rischio come soggetti affetti da malattie epatiche e da epilessia. Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi. Questo medicinale contiene meno di 23 mg (1mmol) di sodio per fiala, cioè essenzialmente senza sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

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

### **Corticosteroidi**

Aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

### **Agenti anti-aggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)**

Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati contemporaneamente con ASA o altri FANS, il rischio di eventi avversi gravi correlati ai FANS risulta essere aumentato.

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

### **Anticoagulanti**

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

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

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Kevindol e warfarin o eparina, l'uso concomitante di Kevindol e farmaci che agiscono sull'emostasi, inclusi dosi terapeutiche di anticoagulanti quali warfarin, eparina a basse dosi (2500-5000 unità ogni 12 ore) somministrata a scopo profilattico e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di emorragia.

### **Pentossifillina**

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

### **Probenecid**

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

### **Metotrexato**

È stato segnalato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine riducono la sintesi di metotrexato, e quindi potrebbero aumentarne la tossicità.

### **Litio**

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

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 approssimativamente da 99,2 a 97,5%, che rappresenta un potenziale incremento di due volte della concentrazione plasmatica di ketorolac non legato.

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

### **Furosemide**

Kevindol soluzione iniettabile può interagire con furosemide, diminuendone l'azione diuretica, in soggetti sani normovolemici, di circa il 20%, pertanto occorre prestare particolare attenzione nei pazienti con scompenso cardiaco.

### **Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II**

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

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

È stato dimostrato che Kevindol riduce la necessità di usare analgesici oppioidi in concomitanza, per il sollievo del dolore post-operatorio.

Gli antiacidi non influenzano il grado di assorbimento.

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

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

### Gravidanza

Kevindol è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, durante il travaglio, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Kevindol deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto, 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 segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ketorolac trometamolo potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è di solito reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso a seguito del trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Kevindol non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Kevindol è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a ketorolac trometamolo per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere considerato il monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso.

In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ketorolac trometamolo deve essere interrotto.

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

- il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione / chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, 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 che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza Kevindol è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

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

### Fertilità

L'uso di Kevindol, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

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



Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

#### Travaglio e parto

L'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.

Kevindol è controindicato durante il travaglio e il parto perché, attraverso il suo effetto di inibizione della sintesi delle prostaglandine, può avere effetti negativi sulla circolazione del feto e inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragie uterine.

#### Allattamento

Kevindol e i suoi metaboliti sono stati rilevati nel feto e nel latte degli animali.

Kevindol è escreto in piccole quantità nel latte materno, pertanto è controindicato nelle mamme che allattano.

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

Con l'uso di Kevindol alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, capogiri, vertigini, insonnia o depressione. Se i pazienti avvertono questi, o altri effetti indesiderati simili, devono prestare attenzione nello svolgimento delle attività che richiedono attenzione.

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti che ricevono Kevindol; le frequenze degli eventi segnalati sono non note, perché esse sono state segnalate volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, ulcera, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di Kevindol sono stati segnalati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazione, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza della bocca, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

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

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

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

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

Patologie dell'occhio: disturbi della vista.

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

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

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei COXIB e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Anche se Kevindol non ha dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, quali infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Kevindol.

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

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

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

Patologie renali e urinarie: poliuria, pollachiuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria, +/- dell'azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine renali, dopo somministrazione di ketorolac, possono verificarsi segni di compromissione renale, ad esempio, aumentati livelli di creatinina e di potassio.

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

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

### **Test di laboratorio**

Vedere paragrafo Esperienza 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

A seguito di sovradosaggio di Kevindol sono stati riscontrati: gastrite erosiva, ulcera peptica, dolore addominale, nausea, vomito, iperventilazione e disfunzione renale, scomparsi con la sospensione del farmaco.

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

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

### Trattamento

Non esistono antidoti specifici.

In caso di sovradosaggio di FANS va adottata una terapia sintomatica e di supporto. In caso di ingestione accidentale, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio/antireumatico non steroideo; codice ATC: M01AB15.

Il principio attivo di Kevindol è Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> alfa.

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. alla dose di 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

Kevindol è rapidamente e completamente assorbito per via orale con un picco di concentrazione plasmatici 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 orale al 2% sono risultati essere bioequivalenti in termini di AUC ed emivita.

Parimenti, dopo somministrazione intramuscolare di 30 mg, Kevindol 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 Kevindol 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 metabolici sono derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%), tutti inattivi.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione di ketorolac e dei suoi metabolici 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

Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), peri-postnatale (9 mg/kg) e fertilità (16 mg/kg femmina, 9 mg/kg maschio) nel ratto, non hanno evidenziato effetti teratogeni né modificazioni della fertilità e capacità riproduttiva.

Prolungamento della gravidanza e/o distocia materna e conseguente mortalità perinatale sono stati notati nel ratto alle dosi più elevate.

#### Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Kevindol 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 mischiato a morfina, meperidina, prometazina o idrossizina in una siringa.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

In accordo con le norme di buona pratica farmaceutica, le soluzioni endovenose devono essere preparate al momento dell'infusione. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente ed eventuali residui scartati.

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

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

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

Fiale di vetro di tipo I color ambra; confezione da 3 fiale da 1 ml

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

Nessuna istruzione particolare.

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

So.Se. PHARM S.r.l. Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (Roma).

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kevindol 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale 1 ml A.I.C. n. 037746017

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**

Prima autorizzazione: 29 Gennaio 2009

Rinnovo illimitato: 29 Gennaio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco