



*I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2013*

*Data di pubblicazione:  
Dicembre 2013*

**Ketorolac ed uso off-label**

**Introduzione**

Il ketorolac è un medicinale antinfiammatorio non-steroido (FANS) usato come analgesico, antipiretico ed antiflogistico, in commercio in Italia dal 1991. Il ketorolac agisce inibendo le cicloossigenasi COX-1 e COX-2, impedendo così la sintesi di prostaglandine e trombossani. Da diversi anni il suo profilo di sicurezza è valutato attentamente a seguito di numerose segnalazioni di reazioni avverse gravi e in alcuni casi fatali, soprattutto a livello gastrointestinale. Infatti ketorolac rispetto agli altri FANS registra una maggiore gastrolesività. Nel 2002 il Ministero della Salute ha deciso di limitare le indicazioni terapeutiche di questo farmaco al trattamento a breve termine del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo e al trattamento del dolore da colica renale. Anche il regime di fornitura dei medicinali contenenti ketorolac è stato modificato da ricetta ripetibile (RR) a ricetta non ripetibile (RNR). Nel 2005 anche l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) ha analizzato il profilo di sicurezza dei vari FANS rilevando evidenze epidemiologiche di aumentato rischio gastrointestinale nei pazienti trattati con ketorolac, soprattutto nei Paesi in cui c'è un forte utilizzo off-label di questo farmaco. L'EMA ha concluso che il rapporto beneficio/rischio del ketorolac è positivo solo per l'uso a breve termine/acuto nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore postoperatorio e colica renale) raccomandando che il trattamento sia iniziato solo in ospedale. In Italia l'AIFA ha ritenuto opportuno non restringere l'utilizzo di ketorolac al solo ambito ospedaliero, ma ha inserito i medicinali contenenti ketorolac nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (ormai non più attivo) e ha avviato una campagna di informazione per medici al fine di assicurare l'uso appropriato del farmaco.<sup>1</sup>

Il ketorolac in Italia è disponibile nelle formulazioni in compresse rivestite con film 10 mg, soluzione iniettabile 10 e 30 mg/ml e gocce orali, soluzione 20mg/ml. La soluzione iniettabile è destinata al solo uso intramuscolare o iniezione/infusione endovenosa. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto raccomanda l'utilizzo per os soltanto nel trattamento a breve termine (massimo 5 giorni) del dolore postoperatorio di grado

moderato e in soluzione iniettabile nel trattamento a breve termine (massimo 2 giorni) del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo. Ketorolac è anche indicato nella cura del dolore da coliche renali, la posologia consigliata è una fiala da 30 mg per somministrazione intramuscolare o endovenosa.<sup>2</sup>

### I dati della segnalazione

Nella banca dati della segnalazione spontanea italiana (RNF) sono presenti 874 segnalazioni di reazioni avverse correlate all'utilizzo di ketorolac, delle quali 34 sono inserite come casi di letteratura. La percentuale di reazioni gravi è di circa il 45% (410 schede). Le vie di somministrazione riportate sono diverse, ma la maggior parte delle schede si riferisce all'utilizzo del farmaco per via intramuscolare, orale ed endovenosa. L'esito delle 874 segnalazioni è stato per il 46,6 % risoluzione completa della reazione, nel 27% miglioramento della reazione e nel 2,3 % dei casi l'esito è stato il decesso (22 pazienti).

Tra i 405 casi in cui è specificata la via di somministrazione intramuscolare, in 141 (35%) la durata della terapia superava la durata massima (2 giorni) con durata media di circa 9,5 giorni e un range da 3 ad 883 giorni di terapia. Il 57% di queste schede segnalava reazioni avverse gravi.

Delle 221 schede in cui il farmaco è stato assunto per via orale, in 51 casi la durata della terapia ha superato le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (massimo 5 giorni). La durata media della terapia in questi casi è stata di 9,5 giorni con un range da 6 a 364.

Per quanto riguarda la somministrazione endovenosa (136 casi) in 13 casi la durata della terapia ha superato i 2 giorni con un range da 3 a 367 giorni.

Nella Tabella 1 viene riportata la percentuale di casi gravi rispetto all'utilizzo off-label e on-label del farmaco nelle tre vie di somministrazione autorizzate. In molte schede la durata della terapia risultava mancante.

Tabella1. Dettaglio delle schede in cui il ketorolac è usato rispettando la durata della terapia indicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (on-label) e non (off-label)

Via di Somministrazione	Casi off-label		Casi on-label	
	N° segnalazioni	% gravi	N° segnalazioni	% gravi
intramuscolare	141	57	226	47
orale	51	71	158	37
endovenosa	13	61	117	36

In RNF sono inoltre presenti schede di segnalazione che riportano vie di somministrazione alternative rispetto a quella orale, intramuscolare e endovenosa, in particolare 5 casi di somministrazione off-label per via sublinguale della preparazione iniettabile, di cui 2 casi gravi. La durata massima dalla terapia è stata di un giorno.

Le reazioni avverse maggiormente segnalate sono state ulcera gastrointestinale e orticaria/eritema (più di 100 segnalazioni), insufficienza renale (più di 30), shock anafilattico e danno epatico.

### **Altre fonti di informazioni**

In banca dati OMS sono presenti 11.892 segnalazioni di reazione avversa associate all'utilizzo di ketorolac in totale, di cui 2367 segnalazioni provengono dall'Europa. Il 58% delle segnalazioni europee riguarda pazienti di sesso femminile. L'Italia è il maggiore segnalatore (37%), seguito dalla Germania (30%), Spagna (21%) e Gran Bretagna (7%). Le reazioni maggiormente segnalate sono gastrointestinali e cutanee: nausea, vertigini, vomito, rash, prurito ed emorragia gastrointestinale.

Nella banca dati Eudravigilance (modulo post marketing) sono presenti 2.245 segnalazioni di reazione avversa associate all'utilizzo di ketorolac.

### **Commento**

In alcune circostanze l'uso dei farmaci off-label è basato su prove dalla letteratura scientifica, lo studio di Radley<sup>3</sup> sottolinea comunque che il 73% dell'uso off-label ha scarso o nessun supporto scientifico. In alcuni casi l'uso off-label può diventare una pratica accettata fino a essere parte delle linee guida di società scientifiche.

I dati della segnalazione nella RNF indicano un largo impiego di ketorolac per un tempo superiore a quello raccomandato, sia per os che per via parenterale, con un aumento di rischio di reazioni avverse gravi.

### **Come comportarsi**

Gli effetti avversi correlati all'uso di ketorolac possono essere attenuati se il medicinale è somministrato alla minima dose efficace e per il minor tempo possibile per ottenere l'effetto analgesico, in linea con le raccomandazioni di EMA e AIFA. L'uso prolungato o comunque off-label può causare reazioni avverse più gravi di cui il medico prescrittore dovrebbe essere consapevole.

### **Per saperne di più**

1. Nota Informativa Aifa. Maggio 2007
2. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Tora-Dol.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):1021-6.