

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EUMAT 30 mg/ ml soluzione iniettabile

EUMAT 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EUMAT 30mg/ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 30 mg.

Eccipiente con effetti noti: etanolo.

EUMAT 20 mg/ml gocce orali, soluzione

1ml di soluzione contiene:

Principio attivo: ketorolac trometamina 20 mg.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, limpida, incolore o giallastra.

Gocce orali, soluzione, limpida, incolore o giallastra.

4.INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EUMAT gocce orali, soluzione

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

EUMAT 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

EUMAT gocce orali, soluzione

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.

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 (vedere paragrafo 4.3).

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

EUMAT 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.

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.

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

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- A causa della possibilità di sensibilità crociata Ketorolac è anche controindicato in pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico, gli inibitori della sintesi di prostaglandine e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei abbiano indotto manifestazioni allergiche, per il rischio di insorgenza di reazioni gravi di tipo anafilattico (in questi pazienti sono state osservate reazioni pseudo-anafilattiche gravi).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Attacchi asmatici, rinite, orticaria.
- Ulcera peptica e sanguinamento gastroenterico pregressi, in atto o sospetti.
- **Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia**

gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.

- Al pari di altri farmaci antinfiammatori non steroidei, Ketorolac è controindicato in pazienti con **grave insufficienza cardiaca**.
- Ketorolac 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 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.
- L'uso di Ketorolac è controindicato nella profilassi analgesica pre-chirurgica perché inibisce l'aggregazione piastrinica, 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 Ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, il travaglio, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4. Avvertenze speciali e 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.

L'uso concomitante di EUMAT con altri 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 che occorre per controllare i sintomi.

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.

Precauzioni relative alla fertilità

L'uso di ketorolac, 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 Ketorolac deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Anziani

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

Ketorolac 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. 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.

Non usare contemporaneamente Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

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 prolungati periodi (vedere anche paragrafi 4.1, 4.2 e 4.3).

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 Ketorolac. 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).

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

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

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

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

Come con altri FANS, anche con Ketorolac, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali possono 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 60 mg/die di Ketorolac. Un'anamnesi di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con Ketorolac.

Effetti respiratori

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

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi)

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi) (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 Ketorolac. Questi possono verificarsi anche in soggetti con un'anamnesi di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma), ipersensibilità e poliposi nasale. Le reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere un esito fatale. Pertanto, Ketorolac 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.

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 ciclossigenasi - 2 e alcuni FANS (in particolare ad alte dosi e per lungo tempo) 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

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.

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

Pazienti con funzione renale compromessa

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

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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

A causa del potenziale effetto di ritenzione idrica, Ketorolac e altri FANS devono essere somministrati con cautela in pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione e patologie simili.

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.

Pazienti con funzione epatica compromessa

Uso in pazienti con funzionalità 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. Eumat deve essere interrotto se si sviluppano segni clinici e sintomi consistenti di malattie epatiche o se si verificano manifestazioni sistemiche.

Effetti ematologici

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

Ketorolac non deve essere somministrato in pazienti con disordini della coagulazione (vedere paragrafo 4.3). Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che interferiscono con l'emostasi, inclusi 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. 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 Ketorolac. I medici devono considerare il potenziale rischio di sanguinamento quando l'emostasi è critica, ad esempio nei casi di resezione della prostata, tonsillectomia o di chirurgia estetica (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi 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. Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Ketorolac non deve essere somministrato contemporaneamente con probenecid, poichè sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di Ketorolac.

Come per gli altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, la somministrazione contemporanea di Ketorolac con metotressato deve essere attuata con cautela, in quanto è stata segnalata una diminuzione della clearance di quest'ultimo, con conseguente possibile aumento della sua tossicità.

Abuso e dipendenza

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

EUMAT gocce orali, soluzione

Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per dose massima (40 mg), cioè essenzialmente senza sodio.

EUMAT soluzione iniettabile contiene etanolo e sodio

Questo medicinale contiene 96 mg di alcol (etanolo) in ogni fiala che è equivalente 12,7% di alcol. La quantità di 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno 3 ml di birra e di 1 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per fiala, cioè essenzialmente senza sodio.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi ed antisepsi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di Ketorolac ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei. In pazienti trattati contemporaneamente con ASA o altri FANS, il rischio di eventi avversi gravi correlati ai FANS risulta essere aumentato.

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

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale quando gli agenti anti-aggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono combinati con i FANS (vedere paragrafo 4.4). Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombociti e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, i cui effetti sono

prolungati, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione del trattamento con Ketorolac (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti, come warfarin (vedere paragrafo 4.4). Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra Ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac e farmaci che agiscono sull'emostasi, incluse 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.

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

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.

Come per gli altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, la somministrazione contemporanea di Ketorolac con metotressato o con litio deve essere attuata con cautela, in quanto può verificarsi una diminuzione della clearance di questi ultimi, con conseguente aumento della loro tossicità. Sono stati segnalati casi di aumento di concentrazioni plasmatiche di litio quando somministrato in concomitanza di Ketorolac.

Ketorolac 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. IFANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antiipertensivi. 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 titolati ed idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito periodicamente.

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

La somministrazione contemporanea di probenecid e Ketorolac porta ad una riduzione della clearance plasmatica e del volume di distribuzione di Ketorolac, e ad un incremento della concentrazione plasmatica e dell'emivita di Ketorolac.

È stato dimostrato che Ketorolac riduce la necessità di usare analgesici oppioidi in concomitanza, per il sollievo del dolore postoperatorio.

Gli antiacidi non influenzano il grado di assorbimento.

Per la incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Ketorolac è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, in prossimità e durante il parto e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3)

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

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha indotto un aumento della perdita dell'embrione pre e post-impianto e di mortalità embrio-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.

Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di Eumat potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. In aggiunta, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso a seguito del trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, Eumat non deve essere usato se non strettamente necessario.

Se Eumat è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a Eumat per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Eumat 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 verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, ketorolac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Ketorolac deve essere somministrato solo se necessario durante i primi due trimestri di gravidanza.

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

Vedere paragrafo 4.4 circa la fertilità femminile.

Travaglio e parto

L'impiego di ketorolac è controindicato, in prossimità o durante il parto perché come tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine può indurre effetti avversi sulla circolazione fetale ed inibire le contrazioni uterine, aumentando così il rischio di emorragia.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione.

Allattamento

È stato osservato che ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte degli animali.

Ketorolac è escreto in piccole quantità nel latte materno, pertanto è controindicato nelle madri che allattano al seno.

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.

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

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

Con l'uso di Ketorolac, 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 trattati con Ketorolac; la frequenza degli eventi segnalati non è nota, perché tali eventi sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone.

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, epistassi, porpora.

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

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

Disturbi psichiatrici: pensieri anomali, depressione, insonnia, ansia, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anormali, 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: compromissione della visione.

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

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

Patologie vascolari: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, sanguinamento post-operatorio delle ferite. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei COXIB e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici

arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Anche se Ketorolac non ha dimostrato di aumentare gli eventi trombotici, quali infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per Ketorolac.

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

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

Dopo somministrazione di EUMAT sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatiti e stomatiti ulcerative, esofagite, eruttazione, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, bocca secca, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

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

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

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

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

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

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

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

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

Trattamento

Non esistono antidoti specifici.

Va adottata una terapia sintomatica e di supporto, in seguito all'assunzione di una dose eccessiva di FANS. In caso di sovradosaggio, a questa vanno aggiunte le normali misure di sicurezza (induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo).

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

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il principio attivo di EUMAT 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_2 e $PGF_{2\alpha}$.

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

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 risultate 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 glucuronati (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

Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), perinatalità (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.

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

6.0. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli Eccipienti

EUMAT 30 mg/ml soluzione iniettabile

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

EUMAT 20mg/ml per gocce orali, soluzione

acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monobasico, metileparaidrossibenzoato sodico, propile-paraidrossibenzoato sodico, acqua depurata q.b.

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

3 anni fiale, soluzione iniettabile

2 anni gocce orali, soluzione

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Epifarma S.r.l.
Via S. Rocco, 6
85033
Episcopia (PZ)

8.0 NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EUMAT 30 mg/ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 1 ml A.I.C. n. 037851019
EUMAT 20 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 10ml A.I.C. n. 037851021

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 15/05/2008
Data del rinnovo più recente 06/08/2014

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO