

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

GIROLAC 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione (1 ml = 20 gocce) contiene 20 mg di ketorolac trometamina.

Eccipienti con effetti noti: metile-paraidrossibenzoato, propile-paraidrossibenzoato, sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

GIROLAC gocce orali, soluzione

Girolac 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

GIROLAC gocce orali

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

Adulti

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

La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg (pari a 10 gocce di soluzione), secondo necessità, ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 40 mg/die.

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

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

Anziani (≥ 65 Anni)

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

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

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).

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.

- Pazienti con ipersensibilità già dimostrata verso ketorolac o altri FANS e pazienti nei quali l'aspirina o altri inibitori della sintesi delle prostaglandine inducono reazioni allergiche (reazioni di tipo anafilattico gravi sono state osservate in questi pazienti).
- Sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema, broncospasmo.
- Asma.
- **Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione**
- Come per gli altri FANS, ketorolac è controindicato nei pazienti con **severa insufficienza cardiaca**.
- Sanguinamento cerebrovascolare pregresso, in atto o sospetto.
- Ipoovolemia o disidratazione.
- Pazienti con insufficienza renale moderata o severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) o pazienti a rischio di insufficienza renale a causa di ipoovolemia o disidratazione.
- Cirrosi epatica o epatiti gravi.
- Diatesi emorragica.
- Disordini della coagulazione.
- Pazienti in terapia anticoagulante.
- Trattamento concomitante con ASA o altri FANS e con sali di litio, probenecid o pentossifillina (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti in terapia diuretica intensiva.
- Nella profilassi analgesica prima della chirurgia e durante gli interventi chirurgici perchè aumenta il rischio di sanguinamento, a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del prolungamento del tempo di sanguinamento.
- Ketorolac inibisce la funzione piastrinica ed è, pertanto, controindicato nei pazienti con emorragie cerebrovascolari sospette o confermate.
- Pazienti che sono stati sottoposti ad interventi con un alto rischio di emorragia o di emostasi incompleta ed in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni.
- L'impiego di GIROLAC è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza, il travaglio, il parto e durante l'allattamento (vedere sezione 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

L'uso di ketorolac in concomitanza con 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 necessaria per controllare i sintomi.

Prima di iniziare la terapia con GIROLAC 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 GIROLAC, come di qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, dovrebbe essere considerata la sospensione di ketorolac.

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).

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.

Effetti gastrointestinali

GIROLAC 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 dell'anastomosi gastrointestinali. Si raccomandano una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza ketorolac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Non usare contemporaneamente GIROLAC ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Ulcera, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

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

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

I pazienti debilitati sembrano tollerare meno ulcerazione o sanguinamento rispetto agli altri. La maggior parte degli eventi gastrointestinali fatali associati

a farmaci anti-infiammatori non steroidei si sono verificati in pazienti anziani e/o debilitati.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi elevate di FANS, incluso ketorolac, in pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti anziani. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere esacerbata (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con ketorolac 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 per gli altri FANS, l'incidenza e la gravità delle complicanze gastrointestinali possono aumentare con l'aumentare della dose e la durata del trattamento con ketorolac. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale clinicamente severo è dose-dipendente, soprattutto nei pazienti anziani che ricevono una dose media giornaliera superiore a 60 mg/die di ketorolac iniettabile. Una storia di ulcera peptica aumenta la possibilità di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali durante la terapia con ketorolac.

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) (incluse, ma non solo, anafilassi, broncospasmo, flushing, rash, ipotensione, edema della laringe e angioedema) possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di ipersensibilità ad altri FANS o aspirina o ketorolac. Questi possono verificarsi anche in soggetti con una storia di angioedema, reattività broncospastica (es. asma) e polipi nasali. Reazioni anafilattoidi, come anafilassi, possono avere esito fatale. Pertanto, ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di asma e in pazienti con la sindrome completa o parziale di poliposi nasale, angioedema e broncospasmo.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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

Effetti renali

Come con altri FANS ketorolac deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con una storia di malattia renale, perché è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine, potendo causare nefrotossicità, incluse glomerulonefriti, nefriti interstiziali, necrosi papillare, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta. Cautela deve essere osservata poiché è stata riscontrata tossicità renale con ketorolac e altri FANS nei pazienti le cui condizioni portano ad una riduzione della volemia e/o del flusso ematico renale, dove le prostaglandine renali hanno un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti la somministrazione di ketorolac o altri FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine renali e può portare ad uno scompenso renale conclamato o all'insufficienza. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono quelli con ridotta 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 pretrattamento.

Pazienti con funzione renale compromessa

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

Il farmaco è controindicato in terapia diuretica intensiva.

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

Si richiede cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema.

Ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema periferico sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS incluso ketorolac e quindi dovrebbe

essere usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione o condizioni simili.

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. GIROLAC deve essere interrotto se si sviluppano segni clinici e sintomi consistenti di malattie epatiche o se si verificano manifestazioni sistemiche.

Effetti ematologici

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

GIROLAC non deve essere somministrato nei pazienti che hanno disordini della coagulazione. Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac con farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di terapia anticoagulante, compreso warfarin, profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani, può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento (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 di ketorolac soluzione iniettabile. 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, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens- Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di tali reazioni all'inizio della terapia.

Ketorolac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Ketorolac non deve essere somministrato in concomitanza con probenecid, poiché sono state riportate con questa combinazione alterazioni nella farmacocinetica di ketorolac.

Si consiglia cautela quando viene somministrato in concomitanza metotrexato, poiché è stato osservato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle

prostaglandine riducono la clearance del metotrexato, e quindi, potrebbero aumentarne la tossicità.

Abuso e dipendenza

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

Girolac 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Corticosteroidi: aumentato rischio di ulcerazione gastrointestinale o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. Ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica, riduce le concentrazioni di trombociti e prolunga il tempo di sanguinamento. A differenza degli effetti prolungati dell'aspirina, la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro 24-48 ore dopo l'interruzione di ketorolac.

Vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando gli agenti antiaggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono combinati con i FANS (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

È stato riportato che alcuni farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine inibiscono la clearance renale del litio, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica di litio. Sono stati riportati casi di aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio durante la terapia con ketorolac.

Ketorolac trometamina non modifica il legame proteico della digossina. Studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche di salicilato (300 mcg/ml), il legame di ketorolac è stato ridotto di circa il 99,2-97,5%, pari a un incremento

potenziale duplice della concentrazione plasmatica di ketorolac non legato. Concentrazioni terapeutiche di digossina, warfarin, ibuprofene, naprossene, piroxicam, acetaminofene, fenitoina e tolbutamide non hanno alterato il legame di ketorolac trometamina con le proteine.

Anche se gli studi non indicano una significativa interazione tra ketorolac e warfarin o eparina, l'uso concomitante di ketorolac con farmaci che interferiscono con l'emostasi, incluse dosi terapeutiche di terapia anticoagulante (warfarin), profilassi con eparina a basso dosaggio (2500-5000 unità ogni 12 ore) e destrani può essere associato ad un aumentato rischio di sanguinamento.

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

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

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

Per le incompatibilità vedere par. 6.2.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Dalla ventesima settimana di gravidanza in poi, l'uso di GIROLAC può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso a seguito del trattamento durante il secondo trimestre, la

maggior parte delle quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, GIROLAC non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se GIROLAC 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. Il monitoraggio antenatale per oligoidramnios e costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione in seguito all'esposizione a GIROLAC per diversi giorni dalla ventesima settimana in poi di gestazione. Il trattamento con GIROLAC deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

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 risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

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

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

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

Ketorolac è controindicato durante il travaglio ed il parto poiché, attraverso il suo effetto inibitore della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla circolazione fetale con gravi conseguenze per la respirazione del nascituro ed inibire le contrazioni uterine con eventuale ritardo del parto, aumentando così il rischio di emorragia uterina.

Allattamento

Ketorolac e i suoi metaboliti passano nel feto e nel latte di animali.

Il farmaco è escreto in piccole quantità nel latte materno, pertanto l'uso è controindicato durante l'allattamento.

Fertilità

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

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
GIROLAC, pur non avendo effetto narcotico né effetti sul Sistema Nervoso Centrale, può determinare sonnolenza.

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Post Marketing

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi in pazienti trattati con ketorolac; le frequenze degli eventi segnalati non sono noti, perché sono stati segnalati volontariamente da un numero non quantificabile di persone

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, porpora, epistassi.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi, le reazioni anafilattoidi come anafilassi, possono avere esito fatale, reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, vasodilatazione, vampate, rash, ipotensione, edema laringeo.

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

Disturbi psichiatrici: pensiero anormale, depressione, insonnia, ansia, irritabilità, nervosismo, reazioni psicotiche, sogni anomali, allucinazioni, euforia, ridotta capacità di concentrazione, stati di torpore, confusione.

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

Patologie dell'occhio: disturbi della visione, visione anormale.

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

Patologie cardiache: palpitazioni, bradicardia, scompenso cardiaco.

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

Patologie vascolari: ipertensione, vasodilatazione, ipotensione, ematomi, rossore, pallore, emorragia della ferita post-operatoria.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene ketorolac non abbia dimostrato di aumentare gli eventi trombotici come l'infarto del miocardio, non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile con ketorolac.

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

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

Dopo somministrazione di GIROLAC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore/disturbo addominale, senso di pienezza, melena, sanguinamento rettale, ematemesi, stomatite ulcerativa, esofagite, eruttazione, ulcerazione gastrointestinale, pancreatite, secchezza delle fauci, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Patologie epatobiliari: epatite, ittero colestatico, insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, dermatite esfoliativa, sudorazione, rash maculo-papulare, orticaria, prurito, porpora, reazioni bollose inclusa la sindrome di Steven-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.

Patologie renali e urinarie: poliuria, aumento della frequenza urinaria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, ritenzione urinaria, sindrome nefrosica, dolore al fianco (con o senza ematuria + - azotemia). Come con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine possono verificarsi dopo una dose di ketorolac segni di insufficienza renale, come ad esempio aumenti 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 in sede 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.

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

GIROLAC 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 GIROLAC 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 i.m. 30 mg ha evidenziato una durata di azione più prolungata rispetto alla 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.

GIROLAC 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

GIROLAC 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 orale al 2% sono risultati essere bioequivalenti in termini di AUC ed emivita.

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

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

La farmacocinetica di GIROLAC 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 GIROLAC.

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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 GIROLAC e dei suoi metaboliti è quella urinaria e il rimanente è eliminato con le feci. La clearance renale di ketorolac è 0,35-0,55 ml/min/kg.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

Tossicità per somministrazioni ripetute

Somministrazioni quotidiane ad alti dosaggi per via orale nel topo (30 mg/kg per 6 mesi) e nella scimmia (9 mg/kg per 12 mesi) hanno evidenziato gastroenteropatia (nel topo) e lieve nefrotossicità.

Somministrazioni i.m. nel coniglio (15 mg/kg per 1 mese) e nella scimmia (13,5 mg/kg per 3 mesi) hanno evidenziato lieve reazione infiammatoria nel sito di iniezione.

Somministrazioni e.v. nel coniglio e nella scimmia (2,5 mg/kg per 2 settimane) sono risultate ben tollerate.

Tossicità fetale

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

Mutagenesi, cancerogenesi, tollerabilità

Il composto 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 monoidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, metile-paraidrossibenzoato, propile-paraidrossibenzoato, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota

6.3. Periodo di validità

GIROLAC 20 mg/ml gocce orali, soluzione: 2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 2 anni

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con contagocce in polietilene e chiusura child-proof. in polipropilene contenente 10 ml di soluzione.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flacone ha una chiusura di sicurezza che lo protegge da manipolazioni di bambini. Per aprire premere il tappo e girarlo; per far uscire le gocce bisogna tenere il flacone in posizione verticale con apertura in basso. Dopo l'uso chiudere il flacone con il tappo che deve essere girato fino a chiusura ermetica.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – TORINO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GIROLAC 20 mg/ml gocce orali, soluzione- flacone 10 ml A.I.C. n. 038207015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03 settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco