

SYNDOL SL

ANALGÉSICO

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contiene: 30 mg de ketorolaco; Excipientes: c.s.

DESCRIPCIÓN

Syndol SL es un antiinflamatorio no esterooidal (AINE) de la clase química ácido acético y está químicamente relacionado con la indometacina y tolmetina.

Syndol SL posee propiedades principalmente analgésicas, con baja actividad antipirética y antiinflamatoria. Syndol SL está indicado para el tratamiento agudo, del dolor moderado a severo que requiera analgesia a nivel de opiodes.

PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Propiedades farmacodinámicas

Syndol SL es un potente analgésico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa y, por consiguiente, de la síntesis de las prostaglandinas. SYNDOL SL es una mezcla racémica de los enantiómeros [-] S y [+] R, de los cuales el primero es el que posee actividad analgésica. Syndol SL no afecta de forma importante al SNC y carece de propiedades sedantes o ansiolíticas.

Syndol SL no es un opiáceo ni se ha descrito ningún efecto suyo sobre los receptores centrales para los opiodes. Carece de efectos intrínsecos sobre la respiración y no potencia la sedación ni la depresión respiratoria relacionada con los opiodes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Comprimidos sublinguales

La farmacocinética de Ketorolaco es lineal. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se alcanzan después de 24 horas de aplicarlo cada 6 horas. Su concentración plasmática máxima (C_{máx}) dista de las concentraciones donde se observan los efectos tóxicos, lo que le confiere un buen margen de seguridad.

El ketorolaco administrado por vía sublingual se absorbe más rápidamente (T_{máx}: 28 minutos) que por vía intramuscular (T_{máx}: 44 minutos), con una extensión de la absorción similar para ambas vías (2.42 ± 0.68 , luego de una dosis única y 3.11 ± 0.87 , luego de alcanzado el estado de equilibrio). La T_{1/2} es 5,44 horas para la vía sublingual.

El ketorolaco administrado por vía sublingual también se absorbe más rápidamente que por vía oral deglutida en voluntarios jóvenes sanos, ya que una dosis única de 10 mg de ketorolaco trometamol en ayunas, alcanza la concentración plasmática máxima (0,7-1,1 µg/ml) al cabo de 44 minutos por término medio.

Distribución

Ketorolaco se une en gran medida a proteínas plasmáticas (99%) en relación directa con la concentración. Atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica. Dado que el ketorolaco es un fármaco muy potente y alcanza concentraciones plasmáticas bajas, no es de esperar que desplace de forma importante a otros fármacos unidos a las proteínas plasmáticas.

Prácticamente la totalidad del fármaco circulante en el plasma lo hace en forma de ketorolaco (96%) o su metabolito inactivo p-hidroxiketorolaco.

El ketorolaco atraviesa la placenta en un 10% aproximadamente. Se ha detectado también ketorolaco en concentraciones bajas en la leche humana.

Metabolismo

El ketorolaco sufre una amplia metabolización hepática. La principal vía metabólica del ketorolaco en el ser humano es su conjugación con ácido glucurónico. La p-hidroxilación es otra vía metabólica de menor importancia.

Eliminación

El ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal; en torno al 92% de la dosis se recupera en la orina (aproximadamente un 40% en forma de metabolitos y el 60% restante en forma de ketorolaco inalterado). Con las heces se elimina alrededor del 6% de la dosis administrada.

En voluntarios jóvenes sanos, la semivida plasmática terminal del ketorolaco es de 5,3 horas por término medio (intervalo: 2,4-9,2 h), y el aclaramiento plasmático total, de 0,023 l/h/kg, también por término medio.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos (≥ 65 años)

La vida media plasmática del ketorolaco está prolongada en los ancianos, hasta un valor medio de 7 horas (intervalo: 4,3-8,6 h). El aclaramiento plasmático total puede estar en ocasiones reducido, con un valor medio de 0,019 l/h/kg.

Insuficiencia renal

La eliminación del ketorolaco está disminuida en los pacientes con insuficiencia renal, lo cual se traduce en una prolongación de la vida media plasmática y una disminución del aclaramiento plasmático total, en comparación con los voluntarios jóvenes sanos. Esta disminución de la eliminación guarda una relación semiproportional con el grado de deterioro de la función renal, excepto en los pacientes con insuficiencia renal grave, en los que el aclaramiento plasmático del ketorolaco es mayor de lo calculado de acuerdo con el grado de deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, la farmacocinética del ketorolaco no se altera de forma importante, si bien se ha descrito una prolongación estadísticamente significativa de la vida media plasmática de eliminación y el tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima, en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Syndol SL está indicado para el manejo a corto plazo del dolor agudo de tipo moderado a severo, que requiera analgesia a nivel de opioides.

NO está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida al ketorolaco. Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINES, no debe administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a ácido acetilsalicílico u

otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

Pacientes con antecedentes de úlcera, perforación o sangrado gastrointestinal.

Pacientes con úlcera péptica activa.

Pacientes con antecedentes de trastornos de la coagulación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica sobre 5mg/dL).

En el postoperatorio de amigdalectomía en niños.

En analgesia obstétrica.

En estados hipovolémicos de cualquier causa.

En pacientes en período post operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva y perforación gastrointestinal.

Puede lesionarse la mucosa gastrointestinal. En los pacientes tratados con AINE (entre ellos, Syndol), pueden presentarse en cualquier momento efectos secundarios graves de tipo digestivo, como irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva, ulceración o perforación, en ocasiones sin síntoma previo alguno. Los estudios realizados hasta la fecha con diversos AINE no han permitido identificar ningún subgrupo de pacientes sin riesgo de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva. La experiencia comercial obtenida con Syndol solución inyectable y otros AINE permite apuntar la posibilidad de que el riesgo de ulceración, hemorragia y perforación sea mayor en los ancianos y los pacientes debilitados, que parecen tolerar peor estos efectos secundarios que el resto de los pacientes. La mayoría de las notificaciones espontáneas de fallecimiento por reacciones adversas de tipo digestivo se dan en esta población.

Al igual que sucede con otros AINE, la incidencia y la gravedad de las complicaciones digestivas aumentan conforme lo hacen la dosis y la duración del tratamiento con Syndol. El riesgo de hemorragia digestiva grave depende de la dosis. Esto es especialmente cierto en el caso de los ancianos tratados con dosis medias de Syndol superiores a 60 mg/día. La frecuencia de complicaciones gastrointestinales durante el tratamiento con Syndol es mayor en los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal.

Efectos renales

Al igual que sucede con otros AINE, Syndol debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de nefropatía, dado que se trata de un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Se ha descrito toxicidad renal con Syndol y otros AINE en pacientes con enfermedades causantes de hipovolemia y reducción del flujo sanguíneo renal, en las que las prostaglandinas renales ejercen una función de apoyo para mantener la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de Syndol u otros AINE puede provocar una reducción, dependiente de la dosis, en la formación de prostaglandinas renales, suficiente para descompensar la situación de insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de padecer esta complicación son los que presentan ya un deterioro de la función renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca o disfunción hepática, así como los pacientes sometidos a tratamiento diurético y los ancianos. La función renal suele regresar a sus valores previos tras suspender el tratamiento con Syndol (u otros AINE).

Reacciones anafilácticas o anafilactoides

Pueden presentarse reacciones anafilácticas o anafilactoides (p. ej.: anafilaxia, broncoespasmo, eritema facial, exantema, hipotensión arterial, edema laríngeo y angioedema), tanto en pacientes con antecedentes como sin antecedentes de hipersensibilidad a Syndol, ácido acetilsalicílico u otros AINE. Estas reacciones adversas puede presentarse también en personas con antecedentes de angioedema, hiperreactividad bronquial (p.ej.: asma bronquial) y pólipos nasales. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales. Por lo tanto, Syndol debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de asma bronquial y en los pacientes con el síndrome parcial o completo de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo.

Efectos hematológicos

Syndol inhibe la agregación plaquetaria, disminuye la concentración de tromboxano y prolonga el tiempo de sangría. A diferencia de la acción prolongada del ácido acetilsalicílico, la función plaquetaria regresa a sus valores normales en un plazo de 24-48 horas después de suspender el tratamiento con Syndol.

Syndol debe utilizarse con gran precaución y estrecho seguimiento en los pacientes con trastornos de la coagulación. Aunque no se ha demostrado ninguna interacción importante entre Syndol y la warfarina o la heparina, es posible que el riesgo de hemorragia aumente si Syndol se asocia a otros fármacos que afectan a la hemostasia, como la warfarina en dosis terapéuticas, la heparina profiláctica en dosis bajas (2.500-5.000 unidades cada 12 horas) y los dextranos. En estos casos, Syndol debe utilizarse con gran precaución y seguimiento estrecho.

En la experiencia tras la comercialización se han descrito hematomas posquirúrgicos y otras hemorragias de la herida quirúrgica en relación con el uso perioperatorio de Syndol solución inyectable. Los médicos deben tener presente este posible riesgo de hemorragia en aquellas situaciones en las que la hemostasia es esencial, como la resección de próstata, la amigdalectomía o la cirugía estética.

Ancianos

Como sucede con todos los AINE y todos los fármacos en general, el riesgo de efectos secundarios es mayor en los ancianos que en los pacientes menores de 65 años. En cuanto a las características farmacocinéticas, la semivida plasmática terminal del ketorolaco es más prolongada en los ancianos, y el aclaramiento plasmático, menor.

Se recomienda situar la dosis en torno al extremo inferior del intervalo posológico habitual.

Precauciones relacionadas con la fertilidad

Como cualquier fármaco que inhiba la ciclooxigenasa/síntesis de las prostaglandinas, Syndol puede causar trastornos de la fertilidad y, por consiguiente, no está recomendado en mujeres que estén tratando de quedar embarazadas. En mujeres con dificultades para quedar embarazadas o sometidas a pruebas para determinar la infertilidad, debe considerarse la idoneidad de retirar Syndol.

Retención hídrica y edema

Se han descrito casos de retención hídrica, hipertensión arterial y edema en pacientes tratados con Syndol, por lo que debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otras enfermedades cardiovasculares.

Adicción y dependencia

Syndol carece de propiedades adictivas. No se han descrito síntomas de abstinencia tras suspender de forma brusca el tratamiento con Syndol.

Embarazo y lactancia

Syndol únicamente debe utilizarse durante el embarazo si el efecto favorable esperado justifica claramente el riesgo que supone para el feto. Syndol está contraindicado durante el parto pues, por inhibir la síntesis de prostaglandinas, puede perjudicar a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, con lo que aumentaría el riesgo de metrorragia. Syndol únicamente debe administrarse a madres lactantes si el efecto favorable esperado justifica claramente el riesgo que supone para el niño.

No se han apreciado signos de teratogenia tras administrar dosis tóxicas de ketorolaco trometamol a ratas y conejas preñadas. En las ratas se observó una prolongación de la gestación y un retraso del parto. El ketorolaco atraviesa en un 10% la barrera placentaria. Se ha detectado también en pequeñas concentraciones en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con Syndol. En tales casos, los pacientes deben extremar las precauciones a la hora de desempeñar actividades que exijan atención.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El riesgo de efectos secundarios graves relacionados con los AINE puede estar aumentado en caso de tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico u otros AINE. El riesgo de hemorragia aumenta cuando Syndol se asocia a la pentoxifilina. Con la administración simultánea de probenecida se ha descrito una disminución del aclaramiento plasmático y el volumen de distribución del ketorolaco, así como un aumento de su concentración plasmática y su semivida.

Algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato y podrían potenciar su toxicidad.

Algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el aclaramiento renal del litio y aumentan su concentración plasmática. Se han descrito también elevación de las concentraciones plasmáticas de litio en algunos pacientes tratados con Syndol.

El ketorolaco no altera la fijación de la digoxina a las proteínas plasmáticas. De acuerdo con los estudios in vitro, la fijación del ketorolaco a las proteínas plasmáticas disminuye de un 99,2-97,5% en presencia de concentraciones terapéuticas de salicilato (300 µg/ml), lo cual supone un aumento teórico de las concentraciones libres de ketorolaco al doble. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la fijación del ketorolaco a las proteínas plasmáticas.

Aunque no se ha demostrado ninguna interacción importante entre Syndol y la warfarina o la heparina, es posible que el riesgo de hemorragia aumente si Syndol se asocia a otros fármacos que afectan a la hemostasia, como la warfarina en dosis terapéuticas, la heparina profiláctica en dosis bajas (2.500-5.000 unidades cada 12 horas) y los dextranos.

La solución inyectable de Syndol disminuyó en un 20% la respuesta diurética a la furosemida en voluntarios sanos normovolémicos, de modo que se recomienda extremar las precauciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Con otros AINE se ha descrito un aumento del riesgo de insuficiencia renal cuando se administran simultáneamente con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). Es posible que el ketorolaco se comporte igual en este sentido.

Se ha demostrado que Syndol disminuye las necesidades de analgesia con opioides cuando se administra para aliviar el dolor posoperatorio.

La administración oral de Syndol tras una comida rica en grasas supuso un descenso de la concentración plasmática máxima de ketorolaco y un retraso de una hora del tiempo en que se alcanza ésta. Los antiácidos no alteran el grado de absorción del ketorolaco.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes tratados con Syndol pueden presentar los siguientes efectos secundarios:

Tubo digestivo: dolor abdominal, molestias abdominales, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos, flatulencia, sensación de plenitud, gastritis, hemorragia digestiva, hematemesis, náuseas, esofagitis, pancreatitis, úlcera gastroduodenal, perforación gástrica o intestinal, estomatitis, vómitos, rectorragia y melena.

Sistema nervioso central y aparato locomotor: sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, meningitis aséptica, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, sequedad de boca, euforia, polidipsia, alucinaciones, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, nerviosismo, parestesias, reacciones psicóticas, sudación, vértigo.

Aparato urinario: insuficiencia renal aguda, "dolor de riñones" (con hematuria e hiperazoemia o sin ellas), síndrome hemolítico urémico, hiperpotasemia, hiponatremia, polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria, elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina. Al igual que sucede con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden aparecer signos de insuficiencia renal (p. ej.: elevación de las concentraciones de creatinina y potasio) tras una dosis de Syndol.

Aparato cardiovascular: bradicardia, sofocos, hipertensión arterial, palidez, palpitaciones, hipotensión arterial, dolor torácico.

Sistema reproductor femenino: infertilidad.

Aparato respiratorio: asma bronquial, disnea, edema pulmonar.

Aparato hepatobiliar: alteración de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática.

Piel: dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, exantema maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, broncoespasmo, eritema facial, exantema, hipotensión arterial, edema laríngeo, angioedema, reacciones anafilactoides. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales.

Reacciones hematológicas: púrpura, trombocitopenia, epistaxis, hematomas, hemorragia posquirúrgica, prolongación del tiempo de sangría.

Órganos de los sentidos: disgeusia, alteraciones de la vista, acúfenos, hipoacusia.

Otros efectos secundarios: astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, fiebre.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Syndol SL se administra colocando el comprimido debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir el comprimido completo.

Adultos y mayores de 16 años con peso corporal mayor a 50 Kg: 1 comprimido (30 mg), pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas, con un máximo de 4 comprimidos (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días, como máximo.

Mayores de 65 años o con peso corporal menor a 50 Kg o con valores de creatinina sérica de 1,9 a 5,0 mg / dL: 1/2 comprimido (15 mg) cada 6 horas, con un máximo de 2 comprimidos (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días, como máximo.

SOBREDOSIS

Con sobredosis de Syndol se han descrito los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera gastroduodenal, gastritis erosiva y disfunción renal; todos ellos desaparecieron tras retirar el fármaco. La diálisis apenas permite eliminar el ketorolaco de la sangre.

PRESENTACIÓN

Syndol comprimidos sublinguales de 30 mg, conteniendo 4 comprimidos.