

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

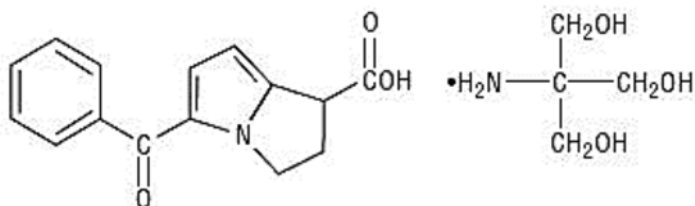
SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NOMBRE:**Syndol SL comprimidos sublinguales 30 mg****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido sublingual contiene:

Ketorolaco Trometamina 30 mg

Excipientes c.s.: Hidroxipropilcelulosa, Manitol, Aspartamo, Esencia de menta, Estearato de magnesio.**Mezcla de lactosa monohidrato, manitol, dextrosa monohidrato y crospovidona; Esencia de menta; Crospovidona; Celulosa microcristalina; Aspartamo; Estearato de magnesio.****ESTRUCTURA QUÍMICA****FÓRMULA MOLECULAR DEL PRINCIPIO ACTIVO**

Nombre químico: ~~Acido (±) 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-carboxílico, compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1)~~

FÓRMULA EMPÍRICA~~C₁₉H₂₄N₂O₆~~**PESO MOLECULAR**~~376,40~~**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos sublinguales

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esterooidal (AINE)

INDICACIONES

Manejo a corto plazo del dolor post-operatorio agudo, severo o moderado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

ACCIÓN FARMACOLÓGICA**Farmacodinamia**

Ketorolaco es una droga antiinflamatoria no esteroidea, químicamente relacionada con la indometacina y tolmetina. Los AINE corrientemente disponibles inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa, conduciendo a la formación disminuida de precursores de prostaglandina y tromboxanos del ácido araquidónico. La reducción resultante de la síntesis de prostaglandina y la actividad puede ser responsable, por lo menos en parte, de muchos de los efectos adversos así como los terapéuticos de estos fármacos. Probablemente la analgesia es producida vía una acción periférica en la que el bloqueo de la generación del impulso del dolor resulta de la actividad disminuida de prostaglandina. Sin embargo, la inhibición de la síntesis o las acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor al estímulo mecánico o químico también puede contribuir al efecto analgésico. Ketorolaco presenta acciones antiinflamatorias y antipiréticas, las que, conjuntamente con sus efectos analgésicos, puede enmascarar el comienzo y/o la progresión de una infección. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria. Este efecto es reversible (contrariamente a la inhibición plaquetaria inducida por aspirina, que persiste durante la vida de las plaquetas expuestas). La recuperación de la función plaquetaria habitualmente ocurre en plazo de 24 a 48 horas después de la discontinuación de ketorolaco.

Farmacocinética

Ketorolaco posee una farmacocinética lineal. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se alcanzan dentro de 24 horas tras una administración cada 6 horas.

Absorción: La absorción vía oral es rápida (más rápida que después de la administración I.M. en algunos individuos) y completa. La velocidad pero no la magnitud de la absorción está reducida cuando la medicación es tomada con una comida de alto contenido de grasa. La absorción no es alterada por la administración concurrente de un antiácido. Alcanza una $C_{\text{máx}}$ de 0,87 µg/ml y un $T_{\text{máx}}$ de 44 minutos posterior a una dosis única de 10 mg. La vida media plasmática ($t_{1/2}$) es de 5,3 horas en los adultos jóvenes y de 6,1 horas en sujetos de edad avanzada.

Ketorolaco administrado por vía sublingual se absorbe rápidamente ($T_{\text{máx}}$ 0,468 horas o 28 minutos) que vía intramuscular ($T_{\text{máx}}$ 0,981 horas o 59 minutos), con una extensión de la absorción similar para ambas vías. La $T_{1/2}$ es de 5,44 horas para la vía sublingual.

Distribución: El volumen de distribución de Ketorolaco racémico en pacientes con función renal normal es de 0,15 a 0,33 l/Kg de peso corporal. En pacientes con insuficiencia de la función renal, el volumen de distribución del S-enantiómero activo de Ketorolaco es el doble que en individuos con función renal normal, y el volumen de distribución del R-enantiómero es aproximadamente un 20% más grande. La penetración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

de Ketorolaco a través de la barrera hematoencefálica es escasa; la concentración en el líquido cefalorraquídeo es del 0,2% o menos de las alcanzadas en el plasma.

En la leche materna, las máximas concentraciones de 7,3 ng/ml (0,019 μ moles/litro) 2 horas después de la primera dosis y 7,9 ng/ml (0,021 μ moles/litro) 2 horas después de la quinta dosis fueron medidos en leche materna de mujeres que recibieron 10 mg de Ketorolaco, oral, 3 veces por día. Sin embargo, en el 40% de los individuos sometidos a prueba, la concentración en la leche materna no alcanzó el más mínimo límite de detección de 5 ng/ml (0,013 μ moles/litro).

Metabolismo: Básicamente hepática. Menos del 50% de una dosis es metabolizada. Los principales metabolitos son un conjugado glucurónico que también puede ser formado en el riñón y p-hidroxi-ketorolaco. Ningún metabolito tiene una actividad analgésica significativa.

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 especialesAncianos (> 65 años)

La semivida plasmática del Ketorolaco está prolongada en los ancianos, hasta un valor medio de 7 horas (intervalo: 4,3-8,6 h). El aclaramiento total puede estar en ocasiones reducido, con un valor medio de 0,019 l/h/kg (v. apartados 3.2 y 3.3).

Insuficiencia renal

La eliminación de Ketorolaco está disminuida en los pacientes con insuficiencia renal, lo cual se traduce en una prolongación de la semivida plasmática y una disminución del aclaramiento plasmático total, en comparación con los voluntarios y 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 semivida plasmática terminal y el tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

CONTRAINDICACIONES

~~—Asma, hipovolemia de cualquier causa, deshidratación.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

- Hipersensibilidad a ketorolaco o a cualquiera de los componentes de la formulación. 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, broncoespasmos 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.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Pacientes con cuadros hipovolémicos o de deshidratación aguda.
- Enfermedad ulcerosa gastroduodenal o con antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva.
- Antecedentes de trastornos de la coagulación.
- No debe administrarse AINEs (con excepción de ácido acetilsalicílico) en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.
- **KETOROLACO no debe ser empleado en pacientes que han experimentado asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas asociadas al empleo de aspirina o cualquier otro AINE. Se han reportado algunos casos severos o raramente fatales de reacciones de tipo anafilactoides relacionadas al empleo de AINEs.**
- **Por su efecto antiagregante plaquetario, KETOROLACO está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención o durante la intervención quirúrgica mayor, dado el riesgo de hemorragia.**
- **KETOROLACO inhibe la función plaquetaria por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con hemorragia cerebral, diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación y riesgo de sangrado.**
- **KETOROLACO no debe utilizarse asociado con otros AINEs ni con ácido acetil-salicílico, debido al riesgo aumentado de padecer reacciones adversas.**
- **La administración conjunta de KETOROLACO y probenecid, debido al incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media de KETOROLACO.**
- **La administración concomitante de pentoxifilina con KETOROLACO, debido al riesgo de sangrado gastrointestinal.**
- **KETOROLACO está contraindicado durante el parto y el trabajo de parto previo, debido a que el efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas, puede afectar la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, con el consiguiente aumento del riesgo de padecer hemorragia uterina.**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La duración total del tratamiento no debe ser mayor a los 5 días. El uso de KETOROLACO no está indicado en pediatría.

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.
- **KETOROLACO no debe administrarse a pacientes con alergia a la aspirina.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

- Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que ha experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmos potencialmente fatal después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.
- Debido al riesgo que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción de ácido acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición de pacientes antes de prescribir estos medicamentos.
- Se recomienda su uso en el corto plazo ya que en los pacientes tratados crónicamente (>3 meses), el riesgo de úlcera gastroduodenal, hemorragia y perforación aumentan en forma notable. Los pacientes ancianos o debilitados toleran menos que los más jóvenes las ulceraciones y hemorragias habiéndose constatado más accidentes gastrointestinales fatales en ese grupo etario.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, debe usarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y los médicos deben permanecer alertas a los signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante el tratamiento con AINEs y rápidamente iniciar una evaluación adicional y/o tratamiento en caso que se sospeche algún efecto adverso gastrointestinal grave. Este tratamiento debe incluir la suspensión de KETOROLACO hasta que se descarte un evento adverso GI grave. Para los pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapias alternativas que no impliquen el uso de AINE.

- Debe ser utilizado con precaución en insuficiencia hepática, insuficiencia renal o en pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión
- Las modificaciones de las enzimas hepáticas (aumento GOT y GPT) pueden ser transitorias o no, por lo que en estos casos los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia.
- Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría, pero ~~la incidencia de hemorragias post operatorias es muy baja (0,4% contra 0,2% control)~~. Sin embargo, **por lo que** debe utilizarse con precaución en el preoperatorio. **Debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasia y que los AINE afectan la agregación plaquetaria, el uso de KETOROLACO en pacientes que tienen trastornos de la coagulación debe llevarse a cabo con mucho cuidado. Dichos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.**
- **Los pacientes que se encuentran recibiendo dosis terapéuticas de anticoagulantes (por ejemplo, heparina o derivados de dicumarol) tienen un mayor riesgo de complicaciones de sangrado si se administra KETOROLACO al mismo tiempo, por lo tanto, los médicos deben administrar la terapia concomitante, sólo bajo cuidado extremo. El uso concomitante de KETOROLACO y terapias que afecten a la hemostasia, incluyendo profilaxis con heparina a dosis bajas (2.500 a 5.000 unidades cada 12 horas), warfarina y dextranos no se han estudiado ampliamente, pero se supone que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de sangrado. Hasta que los datos de estos estudios estén disponibles, los médicos deben sopesar en estos pacientes, los beneficios frente a los riesgos asociados al uso de la terapia**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

concomitante y sólo deben emplearse con extrema precaución. Los pacientes que reciben terapia que afecta a la hemostasia deben ser vigilados de cerca.

- Se deberá realizar ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años, en sujetos con peso menor a 50 Kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica (1,9 – 5,0 mg/dl). En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg por un máximo de 5 días.
- No se recomienda su uso como analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas puede disminuir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal.
- **La administración por tiempo prolongado de AINEs puede resultar en necrosis papilar renal y otras patologías renales. La toxicidad renal también ha sido observada en pacientes en quienes las prostaglandinas tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la función renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una disminución de la síntesis de prostaglandinas dependiente de la dosis y secundariamente del flujo renal, lo que puede llevar a una alteración de la función renal. Los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer esta alteración son aquellos con disminución de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, bajo tratamiento con diuréticos o IECAs y los ancianos. La discontinuación del tratamiento generalmente permite la recuperación del paciente al estado previo a la injuria. KETOROLACO y sus metabolitos son eliminados primariamente por el riñón, por lo que en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina, puede haber una disminución en el clearance de la droga. Por este motivo, KETOROLACO debe utilizarse con precaución en los pacientes con función renal disminuida o historia de enfermedad renal y deben ser monitoreados de cerca. En estos pacientes debe tenerse en cuenta los riesgos y beneficios de la terapia con AINEs.**

Los AINEs, incluyendo al KETOROLACO, pueden producir o empeorar un cuadro previo de hipertensión, lo que puede contribuir al aumento en el riesgo de padecer eventos CV. Los pacientes que se encuentren tomando tiazidas o diuréticos de asa pueden presentar una disminución en la respuesta al tratamiento cuando toman AINEs.

Por este motivo, los pacientes hipertensos en tratamiento con diuréticos deben tener precaución cuando toman un AINE. Se les debe controlar la presión de manera más estricta durante todo el curso del tratamiento combinado.

Embarazo y lactancia**Categoría C de la FDA.**

KETOROLACO está contraindicado durante el parto ya que 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.

~~No se recomienda el uso de ketorolaco durante el embarazo, trabajo de parto o parto, ya que puede disminuir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal. Estudios de~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

~~experimentación no revelaron teratogenicidad por ketorolaco. No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas; por tanto se recomienda evaluar riesgos potenciales para el feto y los posibles beneficios.~~

Primer trimestre: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No ocurrió teratogenicidad en crías de conejos que recibieron dosis orales de hasta 3,6 mg/kg/día (42,35 mg/m²/día; equivalente a 0,37 veces la exposición humana resultante de la administración IM o IV de 30 mg 4 veces/día, basado en comparaciones AUC).

Segundo y tercer trimestre: Si bien no se han hecho estudios en mujeres embarazadas con KETOROLACO, el uso crónico de cualquier AINE durante la segunda mitad del embarazo no es recomendado debido a posibles efectos adversos en el feto, tal como cierre prematuro del conducto arterioso, lo que puede conducir a persistente hipertensión pulmonar del recién nacido. Tales efectos han sido documentados en estudios en animales con otros AINEs.

La administración crónica de 1,5 mg/kg/día (8,8 mg/m²/día) de KETOROLACO a ratas después del día 17 de gestación produjo distocia y mayor mortalidad de las crías. Esta dosis es equivalente a 0,14 veces la exposición humana resultante de la administración IM o IV de 30 mg 4 veces al día, basado en comparaciones AUC. Dosis más altas (9 mg/kg o más por día, administradas a ratas desde el día 15 de gestación) aumentaron significativamente la duración de la gestación, además de aumentar la incidencia de las muertes maternas asociadas con distocia y la reducción de los pesos al momento del parto y de sobrevivencia de las crías.

Trabajo de parto y parto: Si bien unos pocos estudios han investigado el uso de KETOROLACO en obstetricia, no es recomendado como medicación preoperatoria obstétrica o para analgesia obstétrica. Cuando es administrado durante el trabajo de parto, KETOROLACO atraviesa la placenta e inhibe la agregación plaquetaria del neonato. Igualmente, se deben considerar los potenciales efectos adversos sobre la contractilidad uterina y el conducto arterioso fetal, resultando en un riesgo de hemorragia uterina aumentada y trastornos circulatorios fetales, respectivamente.

~~No es recomendado su uso en el período de lactancia, debido a que es excretado en pequeñas cantidades a través de la leche materna.~~

Lactancia: KETOROLACO es distribuido a la leche materna en pequeñas cantidades. Las máximas concentraciones de 7,3 ng/ml (0,019 µmoles/litro) 2 horas después de la primera dosis y 7,9 ng/ml (0,021 µmoles/litro) 2 horas después de la quinta dosis, fueron medidos en la leche materna de mujeres que recibieron 10 mg de KETOROLACO por vía oral 4 veces por día, si bien la concentración en la leche materna no llegó a alcanzar el mínimo límite de detección de 5 ng/ml (0,013 µmoles/litro) en el 40% de los sujetos sometidos a prueba. Las proporciones de concentración leche a plasma de 0,037 y 0,025 han sido calculados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

después de la administración de una única dosis y en estado constante, respectivamente.

Debe tenerse precaución cuando se administra KETOROLACO a mujeres que amamantan. No se ha demostrado ningún efecto adverso específico en lactantes, sin embargo se recomienda que los pacientes contacten con su médico en el caso que noten algún efecto adverso.

INTERACCIONES

Las siguientes interacciones de droga y/o problemas relacionados han sido seleccionadas en base a su potencial significado clínico. Las combinaciones conteniendo cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación. Además de las interacciones abajo dadas debe considerarse la posibilidad que la sumatoria o efectos múltiples conducentes a coagulación sanguínea insuficiente y/o aumento del riesgo hemorrágico pueden ocurrir si cualquier AINE es usado concurrentemente con cualquier medicación con un potencial significativo para producir hipoprotrombinemia, trombocitopenia o ulceración gastrointestinal o hemorragia.

Acetaminofeno: El uso concurrente prolongado de acetaminofeno con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos; se recomienda que los pacientes estén bajo estrecha supervisión médica mientras reciban esta terapia combinada.

Alcohol o corticosteroides, glucocorticoide o corticotropina (uso terapéutico crónico), o suplemento de potasio: El uso concurrente con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales, incluyendo ulceración o hemorragia.

Anticoagulantes, derivados de cumarina o indandiona, o heparina, o agentes trombolíticos, tales como alteplase, anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa: No se ha demostrado que ketorolaco altere las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la warfarina o heparina; sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria por ketorolaco y la potencial ocurrencia de ulceración o hemorragia inducidas por ketorolaco pueden ser de riesgo para los pacientes que reciben terapia anticoagulante o trombolítica; se recomienda cautela y un cuidadoso control del paciente, por cuanto hay evidencia que la administración de ketorolaco a pacientes que reciben un anticoagulante, incluyendo posiblemente dosis bajas (profilácticas) de heparina (2500 a 5000 unidades cada 12 horas) aumentan el riesgo de hemorragia y formación de hematoma intramuscular.

Antihipertensivos, o diuréticos: Es aconsejable un aumento del control de la respuesta a cualquier agente antihipertensivo cuando se usa ketorolaco en forma concurrente, dado que varias otras AINEs han demostrado reducir o revertir los efectos de muchos antihipertensivos, posiblemente mediante inhibición de la síntesis de prostaglandina renal y/o por producir retención de sodio y líquido. Las AINEs pueden reducir los efectos diuréticos y natriuréticos, así como los antihipertensivos de los diuréticos, probablemente por inhibición de la síntesis de prostaglandina renal; ketorolaco inhibió el efecto diurético

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

de furosemida, reduciendo el rendimiento de sodio y de orina en alrededor del 20% en un estudio de sujetos sanos normovolémicos.

El uso concurrente de una AINE y un diurético también puede aumentar el riesgo de falla renal secundaria a una reducción en el flujo sanguíneo renal causada por inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

El uso concurrente de ketorolaco con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE) también aumenta el riesgo de insuficiencia de la función renal, especialmente en pacientes hipovolémicos.

Aspirina u otros salicilatos, u otras AINEs: El uso concurrente de aspirina u otra AINE con ketorolaco no es recomendado debido al potencial de sumatoria de toxicidad.

El uso concurrente de ketorolaco con dosis antirreumáticas de salicilatos distintos a la aspirina debe ser emprendido con cautela y en dosis reducidas, por cuanto las concentraciones terapéuticas en plasma de salicilato (30 mg/100 ml [2,17 mmol/l]) reducen en forma suficiente la combinación de ketorolaco como para duplicar potencialmente la concentración plasmática de ketorolaco libre (no combinado).

Cefamandol, o cefaperazona, o ceftetan, o plicamicina, o ácido valproico: Estas indicaciones pueden causar hipoprotrombinemia; además, plicamicina o ácido valproico pueden inhibir la agregación plaquetaria; el uso concomitante con una AINE puede aumentar el riesgo hemorrágico, debido a las interferencias aditivas con la coagulación de la sangre y/o la potencial ocurrencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia durante la terapia con AINE.

Compuestos de oro: Si bien otras AINEs son usadas comúnmente en forma concurrente con compuestos de oro en el tratamiento de la artritis, se debe considerar la posibilidad de que el uso simultáneo de un compuesto de oro con cualquier AINE, incluso ketorolaco, puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos.

Diuréticos: Los estudios clínicos, así como las observaciones postcomercialización, han demostrado que KETOROLACO puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con AINE, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio: Si bien el efecto de ketorolaco sobre la concentración plasmática de litio no ha sido estudiado, los aumentos de la concentración de litio han sido informados durante la administración concomitante de ketorolaco; se recomienda el control aumentado de las concentraciones de litio en plasma durante y después del uso concurrente, de manera que el dosaje de litio pueda ser ajustado, si fuera necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Metotrexato: El efecto de ketorolaco sobre la concentración de metotrexato y/o la toxicidad no han sido estudiados; sin embargo, la administración de infusiones de metotrexato en dosis moderada o alta a pacientes que reciben otras AINEs ha resultado en toxicidad severa, a veces fatal, porque las AINEs pueden reducir la función renal; reduciendo con ello, la excreción del metotrexato; se recomienda que ketorolaco no sea administrado durante 24 horas previo a, o durante por lo menos 12 horas (o hasta que la concentración de metotrexato en plasma haya disminuido de nivel tóxico) a posteriori de una infusión de metotrexato en alta dosis. Toxicidad severa, a veces fatal de metotrexato también ha sido informada con dosis relativamente bajas a moderadas de metotrexato usado para el tratamiento de la artritis reumatoidea o psoriasis cuando se administra AINE en forma concurrente; se recomienda igualmente que el uso concurrente de ketorolaco con dosis bajas a moderadas de metotrexato también sean hechas con cautela, ajustándose la dosis de metotrexato como se determina por el control de la concentración de metotrexato en plasma y/o lo adecuado de la función renal del paciente.

Medicaciones nefrotóxicas: El uso concurrente con una AINE puede incrementar el riesgo y/o la severidad de efectos renales adversos.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI): Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con disminución del volumen minuto (Ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida).

Existen reportes que sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o ARA II.

La ocurrencia de estas interacciones debe ser tomada en cuenta en pacientes que reciban KETOROLACO con alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante.

Inhibidores de agregación plaquetaria, otros: El uso concurrente de cualquiera de estas medicaciones con una AINE, incluso ketorolaco, puede incrementar el riesgo de hemorragia, debido a la inhibición sumatoria de la agregación plaquetaria, así como la potencial ocurrencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia durante la terapia con AINE.

Probenecida: El uso concurrente de ketorolaco no es recomendado por cuanto probenecida reduce la eliminación de ketorolaco, resultando en concentraciones plasmáticas de ketorolaco significativamente aumentadas; el área bajo la curva concentración- tiempo (AUC) está aumentada alrededor de 3 veces, de 5,4 a 17,8 µg/hora/ml, y la vida media, que es superior al doble, alrededor de 15 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Drogas antiepilépticas: Se han reportado casos aislados de convulsiones cuando se administraron en forma conjunta KETOROLACO con fenitoína y carbamazepina.

Drogas psicoactivas: Se han reportados casos de alucinaciones cuando se administraron en forma conjunta KETOROLACO con drogas psicoactivas como fluoxetina, tiotixeno y alprazolam.

Pentoxifilina: Durante el seguimiento postcomercialización, se han notificado dos casos de sangrado gastrointestinal severo en pacientes que estaban tomando pentoxifilina. Aunque no está claramente establecida tal interacción, no se aconseja la administración concomitante de pentoxifilina con KETOROLACO.

Relajantes musculares no despolarizantes: Después de la comercialización se reportaron casos posibles de interacciones entre KETOROLACO y relajantes musculares no despolarizantes, que produjeron apnea en los pacientes. Aunque esto no ha sido estudiado.

Antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina: Pueden incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos, en general, son más frecuentes con el uso prolongado y en altas dosis de ketorolaco.

Frecuentes (>1%):

Generales: Edema

Cardiovasculares: Hipertensión

Dermatológicos: Rash, prurito

Gastrointestinales: Náuseas, dispepsia, epigastralgia, diarrea, vómitos, flatulencia, constipación, estomatitis, sensación de plenitud gastrointestinal

Hematológicos: Purpura

Sistema nervioso: Cefalea, somnolencia, mareos, sudoración.

Ocasionales (<1%):

Generales: Aumento de peso, fiebre, infecciones, astenia, edema laríngeo, edema lingual, mialgias, anafilaxia

Cardiovasculares: Palpitaciones, palidez, síncope

Dermatológicos: Urticaria, rash maculopapular, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens Johnson

Gastrointestinales: Gastritis, hemorragia rectal, eructos, anorexia, aumento del apetito, hepatitis, falla hepática, ictericia colestásica, pancreatitis, melena

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Hematológicos: epistaxis, anemia, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia

Sistema Nervioso: Temblor, alucinaciones, euforia, síntomas extrapiramidales, vértigo, parestesias, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, sequedad bucal, alteraciones de la visión, falta de concentración, hiperquinesia, estupor

Respiratorio: Disnea, edema pulmonar, rinitis, tos, epistaxis

Sentidos: Tinnitus, anomalías en el gusto, hipoacusia

Urogenitales: Hematuria, proteinuria, oliguria, poliuria, retención urinaria, hiponatremia, hiperkalemia, síndrome urémico hemolítico.

POSOLOGÍA

Antes de comenzar a utilizar KETOROLACO se deben considerar los potenciales riesgos y beneficios de su empleo y la posibilidad de otras opciones terapéuticas. Se deben administrar las menores dosis y por el menor intervalo de tiempo posibles.

Los medicamentos sublinguales son aquellos que se disuelven o se desintegran oralmente y se administran colocándolos bajo la lengua. Comprender cómo administrar un medicamento sublingual ayuda a asegurar la dosificación apropiada y la eficacia del medicamento.

Se puede recomendar al paciente que programe algún tipo de actividad no verbal, como la lectura o de mirar la televisión.

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

Se deberá instruir al paciente para que coloque el comprimido bajo la lengua, a cualquier lado del frenillo, hasta su disolución completa. El paciente no debe ingerir el comprimido completo.

Instruya al paciente para que enjuague su boca con agua antes de administrar el medicamento. Es importante no comer ni beber mientras se administra el medicamento sublingual, ya que aumenta el riesgo de ingesta, reduciendo su efectividad.

Es necesario que el paciente no fume por al menos una hora antes de tomar el medicamento sublingual, pues el humo del cigarrillo contrae los vasos sanguíneos y las membranas mucosas de la boca, lo cual reduce el nivel de absorción del medicamento sublingual.

El paciente debe inclinar la cabeza hacia adelante para evitar tragar el medicamento y debe procurar no abrir la boca, comer, hablar, moverse o ponerse de pie durante este tiempo para asegurar que el comprimido no se mueva y tenga tiempo de disolverse completamente y se pueda absorber.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Si es que el paciente presenta salivación escasa, se le puede recomendar estimular la salivación con un dulce o unos pocos sorbos de agua antes del uso del medicamento.

- Adultos **y mayores de 17 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: ½ comprimidos (15 mg) cada 6 horas, con un máximo de 2 comprimidos (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días, como máximo.

La dosis recomendada y la frecuencia de administración no deben ser aumentadas si el dolor aumenta y/o se agrava entre las dosis.

La duración total del tratamiento no debe ser mayor a los 5 días.

SOBREDOSIFICACIÓN

~~Dosis diarias de 360 mg de Ketorolaco administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administradas por vía oral a voluntarios sanos, no se produjeron efectos adversos aparentes.~~

Los síntomas de sobredosis aguda por AINE suelen limitarse a: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con cuidados de apoyo. La hemorragia digestiva puede ocurrir. Pueden ocurrir, pero son raros: hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma.

Se han informado con la ingestión terapéutica de AINE reacciones anafilactoides y también se pueden producir a raíz de una sobredosis.

Tratamiento:

Los pacientes deben ser manejados con medidas sintomáticas y de apoyo después de una sobredosis con AINE. No hay antídotos específicos. Vómito y/o carbón activado (60 g a 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) y/o catárticos osmóticos pueden estar indicados en pacientes atendidos dentro de las primeras 4 horas de ingestión con síntomas o después de una gran sobredosis oral (5 a 10 veces la dosis habitual). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser de utilidad debido a la alta unión a proteínas.

Reportes aislados de sobredosis con KETOROLACO han sido diversamente asociadas a: dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera péptica y/o gastritis erosiva y disfunción renal que se han resuelto después de la interrupción de la dosis.

Se informaron casos de acidosis a continuación de la sobredosis intencional. Ketorolaco no es removido significativamente por diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYNDOL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco a temperatura no mayor a 30°C

Almacenar a no más de 30 °C

Manténgase fuera del alcance de los niños

Proteger de la luz

PRESENTACIÓN

Envase con XX comprimidos sublinguales que contienen 30 mg de ketorolaco Trometamina.

Elaborado por Acromax

Laboratorio Químico Farmacéutico S.A.

Guayaquil-Ecuador

Importado y distribuido por PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.,

Volcán Tronador 800-A, Parque Industrial Lo Boza, Pudahuel – Santiago

Andrés Bello 1495, Providencia, Santiago

Distribuido por: LABORATORIOS GARDEN HOUSE FARMACÉUTICA S.A.

Avda. Pdte. Jorge Alessandri Rodríguez N° 12310, San Bernardo.

Mayor información en www.ispch.cl