

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOLGENAL SL
KETOROLACO TROMETAMINA
Comprimidos Sublinguales 30 mg

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta **Médica**

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido sublingual contiene:

ACCION TERAPEUTICA:

Analgésico. Antiinflamatorio.

Código ATC: M01AB15

FARMACOLOGIA:

El KETOROLACO es un antiinflamatorio no esteroide, con acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, cuyo mecanismo de acción está relacionado con su capacidad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas y un efecto analgésico periférico. No se ha demostrado ningún efecto sobre los receptores opioides.

FARMACOCINETICA:

Es absorbido con rapidez luego que la administración oral e intramuscular, con un pico de concentración plasmática entre 1 y 2 horas. La vida media de eliminación en jóvenes varía entre 4 a 6 horas y en ancianos, entre 5 y 8 ½ horas; más de 99% del KETOROLACO se une a las proteínas plasmáticas. En general, si se administra cada 6 horas, la meseta de concentración plasmática se alcanza a las 24 hs, por lo que puede requerirse una dosis de carga (doble

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

de la de mantenimiento) para acortar el período en que se alcanza un importante efecto analgésico. La principal vía de eliminación del KETOROLACO trometamina y sus metabolitos (hidroxilados y conjugados) es la urinaria (92%), excretándose el resto (6%) por heces. En pacientes con valores plasmáticos de creatinina entre 1,9 mg/dl y 5 mg/dl, la depuración de KETOROLACO se reduce a la mitad de la normal, aproximadamente. La disminución de la albúmina sérica (por ejemplo, en la cirrosis hepática) podría cambiar también su depuración; sin embargo, no se ha observado correlación entre concentraciones plasmáticas de albúmina y depuración de KETOROLACO en pacientes con cirrosis hepática. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

INDICACIONES:

Manejo a corto plazo del dolor postoperatorio agudo de tipo moderado.

~~KETOROLACO trometamina es un analgésico no narcótico perteneciente al grupo de los AINES diseñado en forma de tabletas para administración sublingual para el tratamiento del dolor leve, moderado e intenso como en los casos de: cefaleas, migrañas, dismenorrea, odontalgias, neuralgias, quemaduras, fracturas, luxaciones, cirugías y en algunos tipo de cáncer. Indicado en el tratamiento a corto plazo 5(días) del dolor moderado a severo, generalmente postoperatorio.~~

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.

KETOROLACO trometamina sublingual, se administra colocando el comprimido debajo de la lengua. No se debe ingerir.

- En adultos y mayores de ~~16~~ **17** años con más de 50 kg: 1 comprimido (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas sin exceder los 4 comprimidos (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días máximo.
- Adultos mayores de 65 años o con peso corporal menor de 50 kg, o con insuficiencia renal: ½ comprimido (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 comprimidos (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días máximo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Los comprimidos no deben masticarse ni tragarse.

Utilizar en cada paciente la mínima dosis efectiva.

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.

Si no hay contraindicación para una analgesia suplementaria pueden ser usadas dosis suplementarias de analgésicos opioides.

CONTRAINDICACIONES:

– Hipersensibilidad conocida al KETOROLACO Trometamina o a los componentes de la formulación.

Hipersensibilidad: Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Acido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

– Pacientes con úlcera péptica activa sangrado gastrointestinal activo o antecedentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.

– 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 está contraindicado en el tratamiento del dolor postoperatorio de bypass coronario (CABG).

– Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, o con riesgo de daño renal (hipovolemia o deshidratación).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

- 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.

-No debe usarse AINEs con excepción de Acido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

ADVERTENCIAS:

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 frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se han producido reacciones anafilactoídeas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Acido Acetilsalicílico u otro AINE.

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Acido Acetilsalicílico, debe evaluarse

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Efectos gastrointestinales, riesgo de hemorragias, úlceras y perforaciones:

KETOROLACO está contraindicado en pacientes con úlcera péptica documentada anteriormente y/o sangrado gastrointestinal. KETOROLACO puede causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado y el intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con KETOROLACO.

Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan reacciones adversas graves del tracto gastrointestinal superior secundarias al tratamiento con AINE presenta síntomas. Problemas menores del tracto gastrointestinal superior, tales como dispepsia, son comunes y también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con un AINE. La incidencia y gravedad de las complicaciones gastrointestinales aumenta al aumentar la dosis y la duración del tratamiento con KETOROLACO. No utilizar zar KETOROLACO por más de cinco días.

Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos.

Además de los antecedentes de úlcera existen otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyendo el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, la duración del tratamiento con AINE, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado de salud en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales fueron hechos con pacientes de edad avanzada o debilitados y por lo tanto, debe tenerse especial cuidado en el tratamiento de esta población.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Los AINE deben administrarse con cuidado a los pacientes con antecedentes de enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que su condición puede ser exacerbada.

Efectos hematológicos:

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 concomitante y sólo deben emplearse con extrema precaución.

Los pacientes que reciben terapia que afecta a la hemostasia deben ser vigilados de cerca.

Efectos renales:

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

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.

KETOROLACO está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico asociados al empleo de KETOROLACO.

Insuficiencia renal:

KETOROLACO está contraindicado en pacientes con concentraciones de creatinina sérica que indiquen insuficiencia renal avanzada.

KETOROLACO se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad renal porque es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

Dado que los pacientes con insuficiencia renal subyacente tienen un mayor riesgo de desarrollar descompensación o insuficiencia renal aguda, los riesgos y beneficios deben ser evaluados antes de administrar KETOROLACO a estos pacientes.

Reacciones anafilactoides:

Al igual que con otros AINE, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa o hipersensibilidad conocida a KETOROLACO. KETOROLACO no debe administrarse a pacientes con alergia a la aspirina. Este complejo de síntomas normalmente se produce en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave o potencialmente fatal después de tomar aspirina u otros AINE. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal. Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Efectos cardiovasculares:

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Ensayos clínicos con AINE no selectivos e inhibidores selectivos de la COX-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

2 de más de tres años de duración demostraron la existencia del riesgo aumentado de padecer eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular, que pueden ser fatales. Todos los AINE tanto selectivos como no selectivos, presentan un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) conocida o con factores predisponentes de padecerla, son los que más riesgo presentan. Para minimizar este riesgo potencial de un evento adverso CV en pacientes tratados con AINEs, deben emplearse las mínimas dosis y por el menor tiempo posibles. Los médicos y los pacientes deben estar alertas ante la posibilidad del desarrollo de alguno de estos eventos, aún en la ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben conocer los posibles síntomas o signos de los eventos CV serios e informar inmediatamente la ocurrencia de alguno de ellos.

Hipertensión:

Los AINE, 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.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema:

El tratamiento con KETOROLACO puede producir retención hídrica, retención de cloruro de sodio, edemas, oliguria, aumento de urea y creatinina, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o patología similar.

Reacciones cutáneas:

Muy raramente pueden aparecer reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINE.

El paciente debe ser informado acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas serias y que deben interrumpir la toma de KETOROLACO ante la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se debe instruir al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

paciente que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.

Embarazo:

Se debe evitar el empleo de KETOROLACO en el último trimestre del embarazo, ya que como con cualquier otro AINE, puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

PRECAUCIONES:

Generales:

KETOROLACO no es un sustituyente de los corticosteroides. La interrupción brusca del tratamiento con corticosteroides puede conducir a la exacerbación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deben disminuir las dosis lentamente si se toma la decisión de suspender el mismo.

La actividad farmacológica de KETOROLACO en la reducción de la inflamación podría disminuir la utilidad de este signo diagnóstico en la detección de complicaciones de condiciones dolorosas no infecciosas.

Se debe efectuar el seguimiento de pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda.

Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

hepática, glomerulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Efectos hepáticos:

KETOROLACO debe utilizarse con precaución en pacientes con disminución de la función o historia previa de enfermedad hepática. Pueden ocurrir elevaciones límite de una o más pruebas hepáticas en hasta un 15% de los pacientes que toman AINE, incluyendo KETOROLACO. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, pueden permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación de la terapia. En ensayos clínicos con AINE se han reportado en aproximadamente 1% de los pacientes elevaciones notables de

ALT o AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal). Además, se han reportado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlace fatal.

Los pacientes con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, con pruebas hepáticas anormales, deben ser evaluados para determinar el desarrollo de una reacción hepática más severa durante el tratamiento con KETOROLACO. Si se desarrollaran signos clínicos y síntomas compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc), el tratamiento con KETOROLACO debe interrumpirse.

Efectos hematológicos:

En algunos pacientes tratados con AINEs, incluyendo KETOROLACO, se ha observado la aparición de anemia. Ésta puede ser debida a la retención hídrica, hemorragias ocultas o activas, o por efectos a nivel de la eritropoyesis. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs deben controlarse sus valores de hemoglobina y hematocrito.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y pueden provocar la prolongación del tiempo de sangría. A diferencia de la aspirina, el efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de más corta duración y reversible. Los pacientes que reciben KETOROLACO que puedan ser adversamente afectados por alteraciones de la función plaquetaria, como aquellos que presenten trastornos de la coagulación o los que reciban anticoagulantes, deben ser estrictamente monitoreados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Asma preexistente:

Los pacientes asmáticos pueden presentar crisis de asma sensibles a la aspirina. El empleo de aspirina en estos pacientes ha sido asociado con crisis fatales de broncoespasmo. Debido a que puede existir cierto tipo de reacción cruzada entre aspirina y otros AINEs, incluyendo KETOROLACO, no se recomienda su empleo en pacientes con antecedente de asma sensible a aspirina y se sugiere usar con precaución en pacientes asmáticos.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

Debido a las ulceraciones GI y los sangrados pueden aparecer sin síntomas de alerta, los médicos deben monitorear al paciente para detectar la aparición de signos o síntomas de sangrado GI. Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con AINEs deben realizarse periódicamente controles de hemograma, función renal y hepática. Si aparecieran signos o síntomas clínicos de enfermedad hepática o renal, manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash, etc.) o anormalidades en los valores de laboratorio persistentes o en aumento, el tratamiento debe discontinuarse.

INTERACCIONES:

KETOROLACO se une altamente a las proteínas plasmáticas (99.2%). No existe evidencia en estudios hechos con animales ni en humanos que KETOROLACO induzca o inhiba a las enzimas hepáticas que lo metabolizan ni a las que metabolizan a otras drogas.

Warfarina, digoxina, salicilatos, y heparina: La unión *in vitro* de la warfarina a las proteínas plasmáticas es sólo ligeramente reducido por KETOROLACO trometamina (control de 99,5% vs. 99,3%) cuando las concentraciones de KETOROLACO en plasma alcanzan de 5 a 10 mg/ml.

El KETOROLACO no altera la unión a proteínas de la digoxina.

Los estudios *in vitro* indican que, a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 mcg/ml), la unión de KETOROLACO se reduce de aproximadamente el 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial del doble en los niveles plasmáticos de KETOROLACO libre.

Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión a proteínas de KETOROLACO trometamina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

En un estudio con 12 voluntarios adultos, KETOROLACO se administró junto con una dosis única de 25 mg de warfarina, sin causar cambios significativos en la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina. En otro estudio, el KETOROLACO trometamina se administró por vía IV o IM junto con dos dosis de

5.000 U de heparina a 11 voluntarios sanos, lo que resultó en un aumento del tiempo medio de sangrado de 6,4 minutos (3,2 a 11,4 min) en comparación con una media de 6,0 minutos (3,4 a 7,5 min) para heparina sola y 5,1 minutos (3,5 a 8,5 min) para el placebo.

Aunque estos resultados no indican una interacción significativa entre KETOROLACO y warfarina o heparina, la administración de KETOROLACO a los pacientes que toman anticoagulantes debe realizarse con extremo cuidado, y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Los efectos de la warfarina y los AINE, en general, en la hemorragia digestiva son sinérgicas, de manera que los pacientes que se encuentran tomando ambos fármacos en conjunto tienen un riesgo grave de padecer hemorragias GI superior a los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Aspirina: Cuando KETOROLACO se administra con aspirina, su unión a proteínas se reduce, aunque la concentración de KETOROLACO libre no se altera. La importancia clínica de esta interacción no se conoce, sin embargo, al igual que con otros AINE, la administración concomitante de KETOROLACO trometamina y aspirina no se recomienda debido al potencial aumento de los efectos 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.

Probenecid: La administración conjunta da lugar a una reducción del aclaramiento plasmático del KETOROLACO y a un incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media del fármaco. Por este motivo el uso concomitante de ambas drogas está contraindicado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Litio: Los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta.

Metotrexato: La administración concomitante de KETOROLACO y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen la secreción tubular de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad.

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: No se observó evidencia de carcinogénesis en un estudio en ratones que recibieron hasta 2 mg/kg de peso corporal/día durante 18 meses. Tampoco se observó en un estudio en ratas que recibieron hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante 24 meses. Estas dosis son equivalentes a 0,9 y 0,5 veces, respectivamente, la exposición humana resultante de administración IM o IV de 30 mg, 4 veces por día, basado en comparaciones AUC.

Mutagénesis: No se observó ninguna evidencia de mutagenicidad en el test de Ames, la síntesis y reparación ADN no programada, y las pruebas de mutación. Igualmente, KETOROLACO no causó ruptura de cromosomas en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo*. Sin embargo, en una concentración de 1590 µg/ml (aproximadamente 1000 veces las concentraciones promedio en plasma humano), KETOROLACO aumentó la ocurrencia de aberraciones cromosómicas en las células de ovario de hámster chino (CHO).

Fertilidad: No se observaron alteraciones de la fertilidad en ratas macho que recibieron 6 mg/kg/día ni en ratas hembra que recibieron 16 mg/kg/día, oral (53,1 y 50 mg/m²/día). Estas dosis son equivalentes a 0,9 y 1,6 veces, respectivamente, la exposición humana resultante de administración IM o IV de 30 mg, 4 veces por día, basado en comparaciones AUC.

Embarazo y Lactancia:
Categoría C de la FDA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

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.

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.

Fertilidad: El uso de KETOROLACO, como cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, puede afectar a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

fertilidad y no se recomienda en mujeres que pretendan quedarse embarazadas.

Se debe considerar la suspensión del empleo de KETOROLACO en aquellas mujeres que tengan dificultad para quedarse embarazadas, o se encuentren sometidas a un tratamiento de fertilidad.

Lactancia: KETOROLACO es distribuido a la leche materna en pequeñas cantidades. 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 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 μ moles/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 después de la administración de una única dosis y en estado constante, respectivamente.

Debe tenerse precacución 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.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes de menos de 17 años de edad, por lo que no se encuentra indicado su empleo en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría (mayores de 65 años): KETOROLACO se excreta más lentamente en los ancianos, quienes además sufren con mayor frecuencia los efectos adversos de los AINE, y en particular hemorragia y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Se extremarán las precauciones y se utilizará la mínima dosis eficaz de KETOROLACO durante su uso en ancianos.

EFFECTOS ADVERSOS:

La frecuencia de las reacciones adversas aumenta con el aumento de las dosis de KETOROLACO. Los profesionales de la salud deben estar atentos a la aparición de complicaciones severas relacionadas al empleo de KETOROLACO como úlceras GI, sangrado, perforación, sangrado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

postoperatorio, insuficiencia renal aguda, anafilaxia, reacciones anafilactoides e insuficiencia hepática. Estas complicaciones relacionadas al empleo de AINE pueden ser serias en los pacientes en quienes el KETOROLACO está indicado, especialmente cuando el uso no es el adecuado.

Los pacientes tratados con KETOROLACO u otros AINE en estudios clínicos presentaron como reacciones adversas más frecuentes (entre el 1% y el 10%):

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal*, diarrea/constipación, dispepsia*, flatulencia, sensación de plenitud, úlceras GI (gástricas/duodenales), sangrado activo, perforación, acidez, náuseas*, estomatitis, vómitos,

Otros síntomas: Función renal alterada, anemia, mareos, somnolencia, edema, aumento de las enzimas hepáticas, cefaleas*, hipertensión, aumento del tiempo de sangrado, dolor en el sitio de inyección, prurito, púrpura, rash, tinnitus, sudoración.

*incidencia mayor al 10%.

Otros efectos adversos experimentados esporádicamente (menos del 1% de los pacientes que tomaron KETOROLACO u otros AINE) incluyeron:

Cuerpo en general: Fiebre, infecciones, sepsis.

Cardiovasculares: Insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, palidez, taquicardia, síncope.

Dermatológicos: Alopecia, fotosensibilidad, urticaria.

Gastrointestinales: Anorexia, sequedad de boca, eructos, esofagitis, sed excesiva, gastritis, glositis, hematemesis, hepatitis, aumento del apetito, ictericia, melena, sangrado rectal.

Enfermedades Hematológicas y Linfáticas: Equimosis, eosinofilia, epistaxis, leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicos y nutricionales: Cambio de peso.

Sistema Nervioso: Sueños anormales, pensamiento anormal, ansiedad, astenia, confusión, depresión, euforia, síntomas extrapiramidales, alucinaciones,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

hiperactividad, incapacidad para concentrarse, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, estupor, temblores, vértigo, malestar.

Reproductivas, mujeres: Infertilidad.

Respiratorias: Asma, tos, disnea, edema pulmonar, rinitis.

Sentidos especiales: Alteración del gusto, visión anormal, visión borrosa, pérdida de audición.

Urogenitales: Cistitis, disuria, hematuria, aumento de la frecuencia urinaria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, retención urinaria.

Otras reacciones raramente observadas (información de la experiencia postcomercialización en pacientes que tomaron KETOROLACO u otros AINE) son las siguientes:

Cuerpo en general: Angioedema, muerte, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, reacción anafiláctica, edema laríngeo, edema de lengua, mialgia.

Cardiovascular: Arritmias, bradicardia, dolor en el pecho, sofocos, hipotensión, infarto de miocardio, vasculitis.

Dermatológicas: Dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Lyell, reacciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Gastrointestinales: Pancreatitis aguda, insuficiencia hepática, estomatitis ulcerativa, exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Hematológicas y del sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía, pancitopenia, hemorragia postoperatoria de la herida (rara vez requieren transfusión de sangre).

Metabólicos y nutricionales: Hiperglucemia, hiperpotasemia, hiponatremia.

Sistema nervioso: Coma, meningitis aséptica, convulsiones, psicosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

Respiratorias: Broncoespasmo, depresión respiratoria, neumonía.

Sentidos especiales: Conjuntivitis.

Urogenitales: Dolor en el flanco con o sin hematuria y/o azotemia, síndrome urémico hemolítico.

Estudio de vigilancia post-comercialización:

Un gran estudio observacional post-comercialización, no aleatorizado, con la participación de aproximadamente 10.000 pacientes que recibieron KETOROLACO trometamina IV/IM, demostró que el riesgo de sangrado gastrointestinal (GI) clínicamente grave es dosis-dependiente. Esto fue particularmente cierto en pacientes de edad avanzada que recibieron una dosis media diaria superior a 60 mg/día de KETOROLACO trometamina IV/IM.

SOBREDOSIFICACION:

Signos y síntomas:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

péptica y/o gastritis erosiva y disfunción renal que se han resuelto después de la interrupción de la dosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

En su envase original, al abrigo de la luz y humedad.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 2, 4, 8 y 10 comprimidos sublinguales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO
CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA.