



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **3715**

BUENOS AIRES, 19 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001497-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DOLTEN / KETOROLAC TROMETAMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg y 20 mg - INYECTABLE, KETOROLAC TROMETAMINA 30 mg y 60 mg - COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg, autorizado por el Certificado N° 38.903.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

**DISPOSICIÓN N° 3 71 5**

Que a fojas 192 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg y 20 mg, fojas 79 a 99, desglosándose fojas 79 a 85; proyectos de prospectos de INYECTABLE, KETOROLAC TROMETAMINA 30 mg y 60 mg, fojas 100 a 120, desglosándose fojas 100 a 106; proyectos de prospectos de COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg, fojas 121 a 138, desglosándose fojas 121 a 126, para la Especialidad Medicinal denominada DOLTEN / KETOROLAC TROMETAMINA, forma farmacéutica y concentración:            COMPRIMIDOS            RECUBIERTOS,            KETOROLAC

SR

CG

1

2



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **3715**

TROMETAMINA 10 mg y 20 mg - INYECTABLE, KETOROLAC  
TROMETAMINA 30 mg y 60 mg - COMPRIMIDOS SUBLINGUALES,  
KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L.,  
anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el  
Certificado N° 38.903 cuando el mismo se presente acompañado de la  
copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al  
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente  
disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de  
Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo  
correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001497-17-1

DISPOSICIÓN N°

**3715**

mel

CG

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

**DOLTEN**  
**KETOROLAC TROMETAMINA**  
Comprimidos recubiertos

19 ABR. 2017

3715

Venta bajo receta

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

#### Comprimidos recubiertos

Dolten 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Ketorolac Trometamina: 10 mg

Exc.: Lactosa, Ac-Di-Sol, Avicel, Estearato de magnesio, Talco, Methocel, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Metilparabeno sódico.

Dolten 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Ketorolac Trometamina: 20 mg

Lactosa, Ac-Di-Sol, Avicel, Estearato de magnesio, Talco, Amarillo ocaso, Amarillo de quinoleína, Methocel, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Metilparabeno sódico.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Código ATC: M01A B15.

### INDICACIONES

Por vía oral: Tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a severo.

Ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

El tratamiento con ketorolac sólo debe iniciarse en situaciones en las que se hará un seguimiento estrecho. La duración máxima del tratamiento es de 5 días.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### ACCION FARMACOLÓGICA

Ketorolac es una droga antiinflamatoria no esteroide, de acción analgésica periférica, que actúa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. No tiene propiedades ansiolíticas ni sedantes.

#### FARMACOCINÉTICA

Ketorolac trometamina es la combinación de las formas S y R enantiómeras, de las cuales la forma S tiene actividad analgésica. La amplitud de la biodisponibilidad de ketorolac es equivalente cuando es administrado por vía oral o intramuscular, o por bolo intravenoso.

Las comidas grasas prolongan la absorción y concentraciones pico de ketorolac, mientras los antiácidos no afectan esa absorción.

Su farmacocinética es lineal, y a mayores dosis son mayores las concentraciones del racémico, ligado y libre. La unión a las proteínas plasmáticas es alta (99%).

Ketorolac es metabolizado por conjugación e hidroxilación en el hígado, y los productos de su metabolismo, como la droga no modificada, son eliminados por la orina.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

La vida media del enantiómero S es de 2,5 horas y del enantiómero R es de 5 horas. El estado estable de la droga se logra después de la cuarta dosis. No se estudió la acumulación de droga en poblaciones especiales: ancianos, insuficiencia renal o hepática (ver PRECAUCIONES).

### POSOLOGÍA

La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor, aceptándose como dosis diaria máxima 90 mg.

**Comprimidos:** Dosis inicial: 10 mg

**Dosis de mantenimiento:** 10 a 20 mg cada 6 hs, no debiendo exceder la duración del tratamiento los 5 días. Los tratamientos más prolongados han sido asociados con un aumento de la incidencia de efectos adversos, algunos de ellos graves.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ketorolac. Embarazo, parto y lactancia. Menores de 16 años de edad. Pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroideos, y en particular en aquellos en quienes la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandina induzcan reacciones de tipo alérgico; como así también en aquellos que presenten síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo. Insuficiencia hepática severa y/o insuficiencia renal moderada o severa. Úlcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva.

Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas; en aquellos con diátesis hemorrágicas y en todos los que presentan anomalías de la hemostasis o en los que haya riesgos de hemorragias. Por lo mismo se contraindica su uso profiláctico o intraoperatorio. Uso como profilaxis analgésica antes de cualquier cirugía mayor. Uso concomitante con probenecid o con pentoxifilina.

Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda. Asma. Ketorolac está contraindicado en pacientes mayores de 65 años, debido al aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal en este grupo etario.

Efectos renales: está contraindicado en pacientes con riesgo de falla renal, por depleción de volumen.

Se han reportado falla renal aguda, nefritis, síndrome nefrótico.

La hipovolemia debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con ketorolac.

### ADVERTENCIAS

El médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del uso de ketorolac oral a largo plazo (más de 5 días).

**Reacciones gastrointestinales - Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal:** Se ha informado reacciones de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales, con todos los AINEs, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o un antecedente previo de eventos gastrointestinales serios.

La coadministración de un AINE sistémico con otros AINEs sistémicos diferentes a la aspirina debe ser evitada. El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede incrementar la frecuencia de úlceras y sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado gastrointestinal es mayor en los pacientes que usan aspirina concomitante.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

Uso con anticoagulantes orales: El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia (sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal). Entre los anticoagulantes orales se encuentran aquellos del tipo warfarina/cumarina y otros más novedosos (por ejemplo apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación y RIN deberían ser monitoreados en pacientes tomando un anticoagulante del tipo warfarina/cumarina.

El uso concomitante de un AINE sistémico y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Se recomienda precaución cuando se combina ISRS con ketorolac.

El uso concomitante de corticosteroides con ketorolac puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia.

La evidencia epidemiológica sugiere que ketorolac puede estar asociado a un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal seria, en comparación con algunos otros AINEs, en particular si se utilizan fuera de las indicaciones aprobadas y/o por períodos prolongados.

Se debe tener cuidado en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlceras o sangrado, tales como agentes antiplaquetarios como la aspirina.

La incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales aumenta con el aumento de la dosis y duración del tratamiento. Aún la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos. Además de los antecedentes de enfermedad ulcerosa, otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen: mayor duración de la terapia con AINE, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso gastrointestinal, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible.

No está indicado para el tratamiento del dolor menor o crónico. Los pacientes deben ser instruidos con respecto a la aparición de signos relacionados con efectos adversos gastrointestinales serios, y deben ser controlados más estrictamente que si se usaran otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en la línea de base.

#### PRECAUCIONES

Ketorolac, como todo analgésico antiinflamatorio no esteroide, puede ocasionar trastornos digestivos, de la hemostasia, renales y reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal, con creatinina plasmática de 1,2 a 5 mg% se deberá disminuir la dosis diaria a la mitad, y con valores superiores a 5 mg% se contraindica el uso de ketorolac. En pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente de la formación de prostaglandinas y del flujo sanguíneo renal, pudiendo desencadenar una descompensación renal manifiesta. La disminución del volumen intravascular, aumenta el riesgo de toxicidad renal con AINE. Por lo tanto, los pacientes tratados con ketorolac deben estar bien hidratados.

Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, con cirrosis y nefropatías crónicas, en pacientes que toman inhibidores de la ECA y en ancianos, así como en aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

No se recomienda su uso en analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas puede inhibir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal. Se debe tener especial precaución con el uso de ketorolac pre o intra-operatorio, ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

Ketorolac puede producir retención de líquidos, edema, retención de cloruro de sodio, oliguria y elevación del nitrógeno ureico sérico y la creatinina; al igual que los otros AINEs, debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia de descompensación cardíaca, hipertensión o cualquier otra condición que predisponga a la retención de líquidos.

Debe usarse con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática, ya que el ketorolac puede elevar las cifras de transaminasas, debiéndose discontinuar la administración ante cualquier alteración del hepatograma. A nivel hematológico, inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, efecto que desaparece a las 24-48 horas de discontinuada la administración.

Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves. Suspender el tratamiento en caso de aparición de erupción o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad y compromiso de la fertilidad.** No se comprobaron en los estudios con ketorolac.

**Fertilidad.** Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, puede retrasar o impedir la ruptura del folículo ovárico, lo cual se ha relacionado con infertilidad reversible en algunas mujeres. Se debe considerar la supresión de los AINEs, incluido el ketorolac, en el caso de mujeres con dificultades para concebir o que se encuentren bajo investigación por infertilidad.

**Embarazo.** No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría perjudicar el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. En pruebas con animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de pérdidas pre y post implantación. Durante el transcurso del tercer trimestre, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a una toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso) y renal, pudiendo exponer en el final del embarazo a la madre y al bebé a un alargamiento de los tiempos de hemorragia. En consecuencia, la toma de AINE está contraindicada durante el embarazo.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico o oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. El volumen de líquido amniótico debe ser monitoreado de cerca en aquellas mujeres embarazadas en tratamiento con ketorolac.

**Lactancia.** Ketorolac se elimina en la leche materna y, por la posibilidad de presentarse reacciones adversas por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato, está contraindicado el uso en las mujeres que amamantan.

**Pediatría.** No se han establecido la eficacia y seguridad del uso en niños, razón por la cual no se recomienda su uso en pediatría.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**Ancianos (mayores de 65 años).** La sensibilidad está aumentada y el clearance de ketorolac está disminuido en ancianos. Debido al aumentado riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes mayores de 65 años, el uso de ketorolac está contraindicado en este grupo de pacientes.

**Interacciones medicamentosas.** No administrar conjuntamente con otros antiinflamatorios no esteroides, terapia anticoagulante (heparina - anticoagulantes orales), pentoxifilina, sales de litio, probenecid, ciclosporina y metotrexato. Interacciones con otras drogas: La unión a proteínas es de aproximadamente el 99%; *in vitro* los niveles de warfarina no se ven afectados, tampoco altera la unión de la digoxina. Se ha informado una disminución de la respuesta a la furosemida. El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) aumenta el riesgo de falla renal. Se informaron casos esporádicos de convulsiones durante el uso concomitante de ketorolac y antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina). Se han informado alucinaciones cuando ketorolac se usa en pacientes que toman psicofármacos (fluoxetina, alprazolam). El uso concomitante de AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los medicamentos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de la angiotensina II (AIIA), los beta bloqueantes y los diuréticos. En pacientes con insuficiencia renal (por ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida) la administración conjunta de un inhibidor de ECA o un AIIA, y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementar el deterioro de la función renal, lo cual conlleva la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que es usualmente reversible. La aparición de tales interacciones debería ser considerada en pacientes que toman ketorolac con un inhibidor de ECA o un AIIA y/o un diurético. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad de vigilar la función renal debe ser evaluada en el inicio del tratamiento concomitante y después de una manera periódica.

**Ciclosporina:** Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Se recomienda precaución cuando el metotrexato se administra simultáneamente con los AINEs, incluyendo ketorolac, porque la administración de un AINE puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

**Litio:** Las concentraciones de litio en la sangre se incrementan y pueden alcanzar niveles tóxicos debido a la disminución de la excreción renal de litio.

#### REACCIONES ADVERSAS

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

**Generales. Ocasionales:** edema. **Raros:** aumento de peso, fiebre, infecciones, astenia, mialgias, anafilaxia.

**Gastrointestinales. Frecuentes:** náuseas, dispepsia, epigastralgia. **Ocasionales:** constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis. **Raros:** gastritis, eructos, anorexia, sangrado rectal, aumento del apetito, hepatitis, falla hepática, ictericia colestática, pancreatitis, melena. **Desconocidas:** sangrado gastrointestinal, ulceración gastrointestinal, perforación gastrointestinal.

**Cardiovasculares. Ocasionales:** hipertensión. **Raros:** palpitaciones, palidez, síncope, hipotensión.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



**Alérgicas. Ocasionales:** prurito, rash. **Raros:** urticaria, broncoespasmo, edemas laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson.

**Hemolinfáticas. Ocasionales:** púrpura. **Raros:** hemorragia post-operatoria, trombocitopenia, leucopenia, anemia.

**Nerviosas. Frecuentes:** cefaleas. **Ocasionales:** mareos, vértigo, sudoración. **Raros:** temblores, sueños anormales, alucinaciones, euforia, síntomas extrapiramidales, parestesia, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, boca seca, pensamientos anormales, incapacidad de concentración, hiperquinesia, estupor, convulsiones.

**Respiratorias. Raros:** disnea, edema pulmonar, rinitis, tos, epistaxis.

**Sensoriales. Raros:** alteraciones del gusto, visión anormal, visión borrosa, tinnitus, pérdida de la audición.

**Urogenitales. Raros:** hematuria, proteinuria, oliguria, retención urinaria, poliuria, polaquiuria, hipercalcemia, hiponatremia, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal aguda.

**Locales. Ocasionales:** dolor en el sitio de la inyección.

### SOBREDOSIFICACIÓN

Con sobredosificaciones controladas, durante 5 días con dosis tres veces mayores de las habituales, se registraron dolor abdominal y úlceras pépticas que curaron con la discontinuación de la dosis. Se informaron casos de acidosis a continuación de la sobredosis intencional. Ketorolac no es removido significativamente por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

### CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura ambiente no superior a 25° C.

### PRESENTACIÓN

DOLTEN 10 mg: envases con 10 y 20 comprimidos recubiertos.

DOLTEN 20 mg: envases con 10 y 20 comprimidos recubiertos.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 38.903

Elaborado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Fecha última revisión: .../.../...

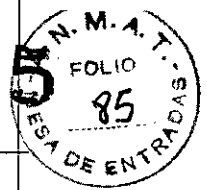
LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

ORIGINAL

3715



Proyecto de Prospecto  
DOLTEN, Comprimidos recubiertos

Página 7 de 7

LPD: Nov/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**PROYECTO DE PROSPECTO****DOLTEN  
KETOROLAC TROMETAMINA  
Inyectable**

Venta bajo receta

Industria Brasileña

**COMPOSICIÓN****Inyectable**

Dolten 30 mg

Cada ampolla contiene:

Ketorolac Trometamina: 30 mg

Etanol, Cloruro de Sodio, Agua calidad inyectable.

Dolten 60 mg

Cada ampolla contiene:

Ketorolac Trometamina: 60 mg

Etanol, Cloruro de Sodio, Agua calidad inyectable

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Código ATC: M01A B15.

**INDICACIONES**

Por vía parenteral: Tratamiento a corto plazo del dolor post-operatorio agudo de moderado a severo.

Ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

El tratamiento con ketorolac sólo debe iniciarse en situaciones en las que se hará un seguimiento estrecho. La duración máxima del tratamiento es de 5 días.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****ACCION FARMACOLÓGICA**

Ketorolac es una droga antiinflamatoria no esteroide, de acción analgésica periférica, que actúa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. No tiene propiedades ansiolíticas ni sedantes.

**FARMACOCINÉTICA**

Ketorolac trometamina es la combinación de las formas S y R enantiómeras, de las cuales la forma S tiene actividad analgésica. La amplitud de la biodisponibilidad de ketorolac es equivalente cuando es administrado por vía oral o intramuscular, o por bolo intravenoso.

Las comidas grasas prolongan la absorción y concentraciones pico de ketorolac, mientras los antiácidos no afectan esa absorción.

Su farmacocinética es lineal, y a mayores dosis son mayores las concentraciones del racémico, ligado y libre. La unión a las proteínas plasmáticas es alta (99%).

Ketorolac es metabolizado por conjugación e hidroxilación en el hígado, y los productos de su metabolismo, como la droga no modificada, son eliminados por la orina.

La vida media del enantiómero S es de 2,5 horas y del enantiómero R es de 5 horas. El estado estable de la droga se logra después de la cuarta dosis. No se estudió la acumulación de droga en poblaciones especiales: ancianos, insuficiencia renal o hepática (ver PRECAUCIONES).

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**POSOLOGIA**

La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor, aceptándose como dosis diaria máxima 90 mg.

**Inyectable: Uso por vía intramuscular o endovenosa.** Se aconseja una dosis inicial de 10 mg con dosis subsiguientes de 10 a 30 mg cada 8 horas.

Duración máxima del tratamiento: 2 días.

De ser necesario, puede continuarse el tratamiento por venoclisis, utilizando una dilución de 60 mg de ketorolac en 500 ml de solución fisiológica, o dextrosa al 5%. Esta dilución corresponde a 0,12 mg de ketorolac por mililitro.

En los pacientes que han recibido ketorolac inyectable y que sean transferidos a comprimidos de 10 ó 20 mg, la dosis diaria combinada no debe exceder los 90 mg.

En todos los casos deberá respetarse la dosis máxima diaria indicada.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a ketorolac. Embarazo, parto y lactancia. Menores de 16 años de edad. Pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroideos, y en particular en aquellos en quienes la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandina induzcan reacciones de tipo alérgico; como así también en aquellos que presenten síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo. Insuficiencia hepática severa y/o insuficiencia renal moderada o severa. Úlcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva.

Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas; en aquellos con diátesis hemorrágicas y en todos los que presentan anomalías de la hemostasis o en los que haya riesgos de hemorragias. Por lo mismo se contraindica su uso profiláctico o intraoperatorio. Uso como profilaxis analgésica antes de cualquier cirugía mayor. Uso concomitante con probenecid o con pentoxifilina.

Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda. Asma. Ketorolac está contraindicado en pacientes mayores de 65 años, debido al aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal en este grupo etario.

Efectos renales: está contraindicado en pacientes con riesgo de falla renal, por depleción de volumen. Se han reportado falla renal aguda, nefritis, síndrome nefrótico. La hipovolemia debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con ketorolac. Está contraindicado el uso intratecal (por el contenido de alcohol en la fórmula). Poblaciones especiales. Casos en que la dosis no debe sobrepasar los 60 mg IM/IV: Pacientes de menos de 50 kg de peso, pacientes con moderada elevación de la creatinina sérica.

**ADVERTENCIAS**

El médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del uso de ketorolac oral a largo plazo (más de 5 días).

Reacciones gastrointestinales - Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal: Se ha informado reacciones de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales, con todos los AINEs, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o un antecedente previo de eventos gastrointestinales serios.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

La coadministración de un AINE sistémico con otros AINEs sistémicos diferentes a la aspirina debe ser evitada. El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede incrementar la frecuencia de úlceras y sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado gastrointestinal es mayor en los pacientes que usan aspirina concomitante.

Uso con anticoagulantes orales: El uso concomitante de AINE con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia (sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal). Entre los anticoagulantes orales se encuentran aquellos del tipo warfarina/cumarina y otros más novedosos (por ejemplo apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación y RIN deberían ser monitoreados en pacientes tomando un anticoagulante del tipo warfarina/cumarina.

El uso concomitante de un AINE sistémico y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Se recomienda precaución cuando se combina ISRS con ketorolac.

El uso concomitante de corticosteroides con ketorolac puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia.

La evidencia epidemiológica sugiere que ketorolac puede estar asociado a un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal seria, en comparación con algunos otros AINEs, en particular si se utilizan fuera de las indicaciones aprobadas y/o por períodos prolongados.

Se debe tener cuidado en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlceras o sangrado, tales como agentes antiplaquetarios como la aspirina.

La incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales aumenta con el aumento de la dosis y duración del tratamiento. Aún la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos. Además de los antecedentes de enfermedad ulcerosa, otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen: mayor duración de la terapia con AINE, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso gastrointestinal, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible.

No está indicado para el tratamiento del dolor menor o crónico. Los pacientes deben ser instruidos con respecto a la aparición de signos relacionados con efectos adversos gastrointestinales serios, y deben ser controlados más estrictamente que si se usaran otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroides.

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos tromبóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en la línea de base.

Dolten inyectable no debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

#### PRECAUCIONES

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tener precauciones en cuanto a la administración del inyectable a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

Ketorolac, como todo analgésico antiinflamatorio no esteroide, puede ocasionar trastornos digestivos, de la hemostasia, renales y reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal, con creatinina plasmática de 1,2 a 5 mg% se deberá disminuir la dosis diaria a la mitad, y con valores superiores a 5 mg% se contraindica el uso de ketorolac. En pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente de la formación de prostaglandinas y del flujo sanguíneo renal, pudiendo desencadenar una descompensación renal manifiesta. La disminución del volumen intravascular, aumenta el riesgo de toxicidad renal con AINE. Por lo tanto, los pacientes tratados con ketorolac deben estar bien hidratados.

Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, con cirrosis y nefropatías crónicas, en pacientes que toman inhibidores de la ECA y en ancianos, así como en aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia.

No se recomienda su uso en analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas puede inhibir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal.

Se debe tener especial precaución con el uso de ketorolac pre o intra-operatorio, ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

Ketorolac puede producir retención de líquidos, edema, retención de cloruro de sodio, oliguria y elevación del nitrógeno ureico sérico y la creatinina; al igual que los otros AINEs, debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia de descompensación cardíaca, hipertensión o cualquier otra condición que predisponga a la retención de líquidos.

Debe usarse con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática, ya que el ketorolac puede elevar las cifras de transaminasas, debiéndose discontinuar la administración ante cualquier alteración del hepatograma. A nivel hematológico, inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, efecto que desaparece a las 24-48 horas de discontinuada la administración.

Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves. Suspender el tratamiento en caso de aparición de erupción o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad y compromiso de la fertilidad.** No se comprobaron en los estudios con ketorolac.

**Fertilidad.** Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, puede retrasar o impedir la ruptura del folículo ovárico, lo cual se ha relacionado con infertilidad reversible en algunas mujeres. Se debe considerar la supresión de los AINEs, incluido el ketorolac, en el caso de mujeres con dificultades para concebir o que se encuentren bajo investigación por infertilidad.

**Embarazo.** No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas.

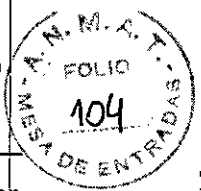
La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría perjudicar el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. En pruebas con animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de pérdidas pre y post implantación. Durante el transcurso del tercer trimestre, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a una toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso) y renal, pudiendo exponer en el final del embarazo a la madre y al bebé a un alargamiento de los tiempos de hemorragia. En consecuencia, la toma de AINE está contraindicada durante el embarazo.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



tratamiento y son usualmente reversibles. El volumen de líquido amniótico debe ser monitoreado de cerca en aquellas mujeres embarazadas en tratamiento con ketorolac.

**Lactancia.** Ketorolac se elimina en la leche materna y, por la posibilidad de presentarse reacciones adversas por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato, está contraindicado el uso en las mujeres que amamantan.

**Pediatría.** No se han establecido la eficacia y seguridad del uso en niños, razón por la cual no se recomienda su uso en pediatría.

**Ancianos (mayores de 65 años).** La sensibilidad está aumentada y el clearance de ketorolac está disminuido en ancianos. Debido al aumentado riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes mayores de 65 años, el uso de ketorolac está contraindicado en este grupo de pacientes.

**Interacciones medicamentosas.** No administrar conjuntamente con otros antiinflamatorios no esteroides, terapia anticoagulante (heparina - anticoagulantes orales), pentoxifilina, sales de litio, probenecid, ciclosporina y metotrexato. Interacciones con otras drogas: La unión a proteínas es de aproximadamente el 99%; *in vitro* los niveles de warfarina no se ven afectados, tampoco altera la unión de la digoxina. Se ha informado una disminución de la respuesta a la furosemida. El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina (IECA) aumenta el riesgo de falla renal. Se informaron casos esporádicos de convulsiones durante el uso concomitante de ketorolac y antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina). Se han informado alucinaciones cuando ketorolac se usa en pacientes que toman psicofármacos (fluoxetina, alprazolam). El uso concomitante de AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los medicamentos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de la angiotensina II (AIIA), los beta bloqueantes y los diuréticos. En pacientes con insuficiencia renal (por ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida) la administración conjunta de un inhibidor de ECA o un AIIA, y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementar el deterioro de la función renal, lo cual conlleva la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que es usualmente reversible. La aparición de tales interacciones debería ser considerada en pacientes que toman ketorolac con un inhibidor de ECA o un AIIA y/o un diurético. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad de vigilar la función renal debe ser evaluada en el inicio del tratamiento concomitante y después de una manera periódica.

**Ciclosporina:** Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Se recomienda precaución cuando el metotrexato se administra simultáneamente con los AINEs, incluyendo ketorolac, porque la administración de AINE puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

**Litio:** Las concentraciones de litio en la sangre se incrementan y pueden alcanzar niveles tóxicos debido a la disminución de la excreción renal de litio.

## REACCIONES ADVERSAS

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

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

**Generales. Ocasionales:** edema. **Raros:** aumento de peso, fiebre, infecciones, astenia, mialgias, anafilaxia.

**Gastrointestinales. Frecuentes:** náuseas, dispepsia, epigastralgia. **Ocasionales:** constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis. **Raros:** gastritis, eructos, anorexia, sangrado rectal, aumento del apetito, hepatitis, falla hepática, ictericia colestática, pancreatitis, melena. **Desconocidas:** sangrado gastrointestinal, ulceración gastrointestinal, perforación gastrointestinal.

**Cardiovasculares. Ocasionales:** hipertensión. **Raros:** palpitaciones, palidez, síncope, hipotensión.

**Alérgicas. Ocasionales:** prurito, rash. **Raros:** urticaria, broncoespasmo, edemas laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson.

**Hemolinfáticas. Ocasionales:** púrpura. **Raros:** hemorragia post-operatoria, trombocitopenia, leucopenia, anemia.

**Nerviosas. Frecuentes:** cefaleas. **Ocasionales:** mareos, vértigo, sudoración. **Raros:** temblores, sueños anormales, alucinaciones, euforia, síntomas extrapiramidales, parestesia, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, boca seca, pensamientos anormales, incapacidad de concentración, hiperquinesia, estupor, convulsiones.

**Respiratorias. Raros:** disnea, edema pulmonar, rinitis, tos, epistaxis.

**Sensoriales. Raros:** alteraciones del gusto, visión anormal, visión borrosa, tinnitus, pérdida de la audición.

**Urogenitales. Raros:** hematuria, proteinuria, oliguria, retención urinaria, poliuria, polaquiuria, hipercalemia, hiponatremia, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal aguda.

**Locales. Ocasionales:** dolor en el sitio de la inyección.

#### SOBREDOSIFICACION

Con sobredosificaciones controladas, durante 5 días con dosis tres veces mayores de las habituales, se registraron dolor abdominal y úlceras pépticas que curaron con la discontinuación de la dosis. Se informaron casos de acidosis a continuación de la sobredosis intencional. Ketorolac no es removido significativamente por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura ambiente no superior a 25°C.

#### PRESENTACIÓN

DOLTEN 30 mg: envase con 5 ampollas.

DOLTEN 60 mg: envases con 1 y 3 ampollas.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



ORIGINAL

3715

Página 7 de 7



Proyecto de Prospecto  
DOLTEN, Inyectable

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 38.903

Elaborado por Laboratorios Pfizer Ltda, San Pablo, Brasil.

Importado por PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: Nov/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**PROYECTO DE PROSPECTO****DOLTEN SL  
KETOROLAC TROMETAMINA  
Comprimidos sublinguales**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Ketorolac trometamina: 10 mg

Excipientes: Aerosil, Fosfato disódico dihidratado, Avicel, Ac-Di-Sol, Etilcelulosa, Esencia de Eucaliptus, Esencia de menta, Ciclamato de sodio, Acesulfame potásico, Crospovidona, Talco, Estearato de magnesio, Butilhidroxitolueno.

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Código ATC: M01A B15.

**INDICACIONES**

Tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a severo.

El ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

El tratamiento con ketorolac sólo debe iniciarse en situaciones en las que se hará un seguimiento estrecho. La duración máxima del tratamiento es de 5 días.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Acción farmacológica: Ketorolac pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y ejerce su efecto a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, lo que disminuye los niveles de prostaglandinas produciendo acción analgésica y antiinflamatoria.

Farmacocinética: DOLTEN SUBLINGUAL tiene buena absorción, alcanzando concentraciones mayores a las alcanzadas en el mismo tiempo por vía oral. El metabolismo del fármaco es hepático con eliminación renal y biliar.

**POSOLOGIA**

La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor aceptándose como dosis máximo 90 mg.

Dosis inicial: 10 mg

Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg cada 6 horas, no debiendo exceder la duración del tratamiento los 5 días. Tratamientos más prolongados han sido asociados con un aumento de la incidencia de efectos adversos, alguno de ellos graves.

En todos los casos deberá respetarse la dosis máxima diaria indicada.

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Colocar el comprimido debajo de la lengua y retenerlo durante 5 minutos sin tragar.

Los comprimidos no deben masticarse ni tragarse.

**CONTRAINDICACIONES**Hipersensibilidad al ketorolac. Embarazo, parto y lactancia. Menores de 16 años de edad. Pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroides, y en particular en aquellos en quienes la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas induzcan reacciones de tipo alérgico; como así también en aquellos que presenten síndrome completo o parcial de los pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo. Insuficiencia hepática severa y/o insuficiencia renal moderada o severa. Úlcera gastroduodenal en  
LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva. Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas, en aquellos con diátesis hemorrágicas y en todos los que presentan anomalías de la hemostasis o en los que haya riesgos de hemorragias. Por lo mismo se contraindica su uso profiláctico o intraoperatorio. Uso como profilaxis analgésica antes de cualquier cirugía mayor. Uso concomitante con probenecid o con pentoxifilina.

Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda. Asma. Ketorolac está contraindicado en pacientes mayores de 65 años, debido al aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal en este grupo etario. Efectos renales: está contraindicado en pacientes con riesgo de falla renal, por depleción de volumen. Se han reportado falla renal aguda, nefritis, síndrome nefrótico. La hipovolemia debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con ketorolac.

#### ADVERTENCIAS

El médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del uso de ketorolac oral a largo plazo (más de 5 días).

Reacciones gastrointestinales - Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal: Se ha informado reacciones de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales, con todos los AINES, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o un antecedente de eventos gastrointestinales serios.

La coadministración de un AINE sistémico con otros AINES sistémicos diferentes a la aspirina debe ser evitada. El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede incrementar la frecuencia de úlceras y sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado gastrointestinal es mayor en los pacientes que usan aspirina concomitante.

Uso con anticoagulantes orales: El uso concomitante de AINES con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia (sangrado gastrointestinal y no gastrointestinal). Entre los anticoagulantes orales se encuentran aquellos del tipo warfarina/cumarina y otros más novedosos (por ejemplo apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación y RIN deberían ser monitoreados en pacientes tomando un anticoagulante del tipo warfarina/cumarina.

El uso concomitante de un AINE sistémico y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Se recomienda precaución cuando se combina ISRS con ketorolac.

El uso concomitante de corticosteroides con ketorolac puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia.

La evidencia epidemiológica sugiere que ketorolac puede estar asociado a un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal seria, en comparación con algunos otros AINES, en particular si se utilizan fuera de las indicaciones y/o por períodos prolongados.

Se debe tener cuidado en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlceras o sangrado, tales como agentes antiplaquetarios como la aspirina.

La incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales aumenta con el aumento de la dosis y duración del tratamiento. Aún la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos. Además de los antecedentes de enfermedad ulcerosa, otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen: mayor duración de la terapia con AINE, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso gastrointestinal, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible.

No está indicado para el tratamiento del dolor menor o crónico. Los pacientes deben ser instruidos con respecto a la aparición de signos relacionados con efectos adversos

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula SImunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

gastrointestinales serios, y deben ser controlados más estrictamente que si se usaran otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en la línea de base.

### PRECAUCIONES

Ketorolac, como todo analgésico antiinflamatorio no esteroide, puede ocasionar trastornos digestivos, de la hemostasia, renales y reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal, con creatinina plasmática de 1,2 a 5 mg% se deberá disminuir la dosis diaria a la mitad y con valores superiores a 5 mg% se contraindica el uso del ketorolac. Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, con cirrosis y nefropatías crónicas, así como en aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia. En pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente de la formación de prostaglandinas y del flujo sanguíneo renal, pudiendo desencadenar una descompensación renal manifiesta. La disminución del volumen intravascular, aumenta el riesgo de toxicidad renal con AINE. Por lo tanto, los pacientes tratados con ketorolac deben estar bien hidratados.

Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, con cirrosis y nefropatías crónicas, en pacientes que toman inhibidores de la ECA y en ancianos, así como en aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia.

No se recomienda su uso en analgesia obstétrica ya que por su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas puede inhibir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal.

Se debe tener especial cuidado con el uso del ketorolac pre o intraoperatorio ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

Ketorolac puede producir retención de líquidos, edema, retención de cloruro de sodio, oliguria y elevación del nitrógeno ureico sérico y la creatinina; al igual que los otros AINEs, debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia de descompensación cardíaca, hipertensión o cualquier otra condición que predisponga a la retención de líquidos.

Debe usarse con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática, ya que el ketorolac puede elevar las cifras de transaminasas, debiéndose discontinuar la administración ante cualquier alteración del hepatograma. A nivel hematológico, inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, efecto que desaparece a las 24-48 horas de discontinuada la administración.

Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves. Suspender el tratamiento en caso de aparición de erupción o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

**Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:** No se comprobaron en los estudios con ketorolac.

**Fertilidad.** Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, puede retrasar o impedir la ruptura del folículo ovárico, lo cual se ha relacionado con infertilidad reversible en algunas mujeres. Se debe considerar la supresión de los AINEs, incluido el ketorolac, en el caso de

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

mujeres con dificultades para concebir o que se encuentren bajo investigación por infertilidad.

**Embarazo.** No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría perjudicar el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. En pruebas con animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de pérdida pre y post implantación. Durante el transcurso del tercer trimestre, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a una toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso) y renal, pudiendo exponer en el final del embarazo a la madre y al bebé a un alargamiento de los tiempos de hemorragia. En consecuencia, la toma de AINE está contraindicada durante el embarazo.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. El volumen de líquido amniótico debe ser monitoreado de cerca en aquellas mujeres embarazadas en tratamiento con ketorolac.

**Lactancia.** Ketorolac se elimina en la leche materna y, por la posibilidad de presentarse reacciones adversas por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato, está contraindicado el uso en las mujeres que amamantan.

**Pediatría.** No se han establecido la eficacia y seguridad del uso en niños, razón por la cual no se recomienda su uso en pediatría.

**Ancianos (mayores de 65 años).** La sensibilidad está aumentada y el clearance de ketorolac está disminuido en ancianos. Debido al aumentado riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes mayores de 65 años, el uso de ketorolac está contraindicado en este grupo de pacientes.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No administrar conjuntamente con otros antiinflamatorios no esteroides, terapia anticoagulante (heparina, anticoagulantes orales), pentoxifilina, sales de litio, probenecid, ciclosporina y metotrexato. Interacciones con otras drogas: La unión a proteínas es de aproximadamente el 99%; *in vitro* los niveles de warfarina no se ven afectados, tampoco altera la unión de la digoxina. Se ha informado una disminución de la respuesta a la furosemida. El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) aumenta el riesgo de falla renal. Se informaron casos esporádicos de convulsiones durante el uso concomitante de ketorolac y antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina). Se han informado alucinaciones cuando ketorolac se usa en pacientes que toman psicofármacos (fluoxetina, alprazolam). El uso concomitante de AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los medicamentos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de la angiotensina II (AIIA), los beta bloqueantes y los diuréticos. En pacientes con insuficiencia renal (por ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida) la administración conjunta de un inhibidor de ECA o un AIIA, y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementar el deterioro de la función renal, lo cual conlleva la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que es usualmente reversible. La

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

aparición de tales interacciones debería ser considerada en pacientes que toman ketorolac con un inhibidor de ECA o un AIIA y/o un diurético.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad de vigilar la función renal debe ser evaluada en el inicio del tratamiento concomitante y después de una manera periódica.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Se recomienda precaución cuando el metotrexato se administra simultáneamente con los AINEs, incluyendo ketorolac, porque la administración de un AINE puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

Litio: Las concentraciones de litio en la sangre se incrementan y pueden alcanzar niveles tóxicos debido a la disminución de la excreción renal de litio.

### REACCIONES ADVERSAS

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

**Generales.** *Ocasionales:* edema. *Raros:* aumento de peso, fiebre, infecciones, astenia, mialgias, anafilaxia.

**Gastrointestinales.** *Frecuentes:* náuseas, dispepsia, epigastralgia. *Ocasionales:* constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis. *Raros:* gastritis, eructos, anorexia, sangrado rectal, aumento del apetito, hepatitis, falla hepática, ictericia colestática, pancreatitis, melena. *Desconocidas:* sangrado gastrointestinal, ulceración gastrointestinal, perforación gastrointestinal.

**Cardiovasculares.** *Ocasionales:* hipertensión. *Raros:* palpitaciones, palidez, síncope, hipotensión.

**Alérgicas.** *Ocasionales:* prurito, rash. *Raros:* urticaria, broncoespasmo, edemas laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson.

**Hemolinfáticas.** *Ocasionales:* púrpura. *Raros:* hemorragia post-operatoria, trombocitopenia, leucopenia, anemia.

**Nerviosas.** *Frecuentes:* cefaleas. *Ocasionales:* mareos, vértigo, sudoración. *Raros:* temblores, sueños anormales, alucinaciones, euforia, síntomas extrapiramidales, parestesia, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, boca seca, pensamientos anormales, incapacidad de concentración, hiperquinesia, estupor, convulsiones.

**Respiratorias.** *Raros:* disnea, edema pulmonar, rinitis, tos, epistaxis.

**Sensoriales.** *Raros:* alteraciones del gusto, visión anormal, visión borrosa, tinnitus, pérdida de la audición.

**Urogenitales.** *Raros:* hematuria, proteinuria, oliguria, retención urinaria, poliuria, polaquiuria, hipercalemia, hiponatremia, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal aguda.

### SOBREDOSIFICACION

Dado el caso, se realizará tratamiento de rescate y posterior tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25 °C.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

CG

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
DOLTEN SL, Comprimidos Sublinguales

3715



## PRESENTACIONES

DOLTEN SL se presenta en envases de 10 comprimidos sublinguales.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD - CERTIFICADO N° 38.903

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Dirección Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: Nov/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD\_Arg\_CO\_November2016\_v1.0

C6

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal