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

DISPOSICIÓN N° 4774

BUENOS AIRES, 04 JUL 2014

VISTO el Expediente nº 1-47-12527/12-2 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada KETODOL / KETOROLAC TROMETAMINA; Certificado n° 54.665.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 4774

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1490/92 y nº 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. para la especialidad medicinal que se denominará KETODOL, la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS para las concentraciones de KETOROLAC TROMETAMINA 10 MG y KETOROLAC TROMETAMINA 20 MG, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 54.665 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 82, 83, 89, 90,

96 y 97; y prospectos obrantes de fojas 84 a 88, 91 a 95 y 98 a 102.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°. - Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-12527/12-2

DISPOSICIÓN Nº 4774

ff

Dr. OTTO A ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4774....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.665, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A., la nueva forma farmacéutica, cuyos datos a continuación se detallan:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 4571/08
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-23071/06-9
- LUGAR DE ELABORACIÓN: OLASCOAGA 951, CIUDAD DE NEUQUEN, PROVINCIA NEUQUEN.

- NOMBRE COMERCIAL (1): KETODOL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: KETOROLAC TROMETAMINA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: KETOROLAC TROMETAMINA 10 MG.
- EXCIPIENTES: CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 200 37 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102 49,50 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 2 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 MG, OPADRY II 4 MG.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER PVC/AL; 10 Y 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR EN LUGAR SECO Y FRESCO A TEMPERATURA MENOR A 30°C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

- NOMBRE COMERCIAL (2): KETODOL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: KETOROLAC TROMETAMINA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: KETOROLAC TROMETAMINA 20 MG.
- EXCIPIENTES: CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 200 74 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102 99 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 3 MG, OPADRY II 7,90 MG, LACA AMARILLO OCASO 0,085 MG, LACA AMARILLO QUINOLINA 0,035 MG.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER PVC / AL; 10 Y 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR EN LUGAR SECO Y FRESCO A TEMPERATURA MENOR A 30°C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIO AUSTRAL S.A. , Certificado de Autorización n° 54.665, en la Ciudad de Buenos Aires, ...04 JUL 2014

Expediente nº 1-47-12527/12-2

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº 4774

ff

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

4774

A.N.M.A.T. FOLIO 82 MESA DE ENTRADAS

KETODOL
KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Ketorolac trometamina	10,00 mg
Cel. microcristalina tipo 200	37,00 mg
Cel. microcristalina tipo 102	49,50 mg
Almidón glicolato sódico	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
OPADRY II	4,00 mg

Presentación: Envase *conteniendo 10 y 20 comprimidos.*
Posología: Ver prospecto adjunto.
Conservación: Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25ºC

LOTE N°: VENCIMIENTO:

"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y ANMAT.

Certificado N°:.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A
Av. Olascoaga 951 (Q8300WAJ) Neuquén
República Argentina

Dirección Técnica: Maria Laura Rodriguez Ullate – Farmacéutica

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T.
FOLIO 83
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

KETODOL
KETOROLAC TROMETAMINA 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Ketorolac trometamina	20,00 mg
Cel. microcristalina tipo 200	74,00 mg
Cel. microcristalina tipo 102	99,00 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
OPADRY II	7,90 mg
Laca amarillo ocaso	0,085 mg
Laca amarillo quinolina	0,035 mg

Presentación: Envase conteniendo 10 y 20 comprimidos.
Posología: Ver prospecto adjunto.
Conservación: Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25ºC

LOTE N°: **VENCIMIENTO:**

"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y ANMAT.

Certificado N°:.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A
Av. Olascoaga 951 (Q8300WAJ) Neuquén
República Argentina

Dirección Técnica: Maria Laura Rodriguez Ullate – Farmacéutica

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

4774

A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

KETODOL
KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg y 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Ketorolac trometamina	10,00 mg
Cel. microcristalina tipo 200	37,00 mg
Cel. microcristalina tipo 102	49,50 mg
Almidón glicolato sódico	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
OPADRY II	4,00 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Ketorolac trometamina	20,00 mg
Cel. microcristalina tipo 200	74,00 mg
Cel. microcristalina tipo 102	99,00 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
OPADRY II	7,90 mg
Laca amarillo ocaso	0,085 mg
Laca amarillo quinolina	0,035 mg

ACCION TERAPEUTICA:
Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).
Código ATC: M01A B15

INDICACIONES:

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

Ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

ACCION FARMACOLOGICA.
Ketorolac es una droga antiinflamatoria no esteroide, de acción analgésica periférica, cuyo mecanismo de acción esta relacionado con su capacidad inhibitoria de la síntesis de las prostaglandinas. No tiene propiedades ansiolíticas ni sedantes.

FARMACOCINETICA:
Ketorolac trometamina es la combinación de las formas S y R enantiómeras, de las cuales, la forma S tiene actividad analgésica.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

Ketorolac es absorbido rápidamente y tiene un pico de concentración plasmática entre 1 y 2 horas posteriores a la administración. La vida media de eliminación varia entre 4 a 6 horas.
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.
Las comidas grasas prolongan la absorción y concentraciones pico de ketorolac, y 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, así como la droga no modificada, son eliminados principalmente por la orina (hasta el 92%). Excretándose el resto por heces.
No se estudió la acumulación de droga en poblaciones especiales: ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática.
No atraviesa la barrera hematoencefálica.

POSOLOGIA:
La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor aceptándose como dosis diaria máxima 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, algunos de ellos graves.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al ketorolac.
Embarazo, parto y lactancia.
Pacientes 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 pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo.
Pacientes con insuficiencia hepática severa y/o insuficiencia renal moderada o severa.
Efectos renales: está contraindicado en pacientes con riesgo de falla renal, por depleción de volumen. Se han reportado falla renal aguda, nefritis, síndrome nefrótico.
Pacientes con úlcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva.
Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas; en aquéllos con diátesis hemorrágicas y en todos los que presentan anomalías de la hemostasis o en los que haya riesgos de hemorragias.
Se contraindica su uso profiláctico o intraoperatorio.
Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda. La hipovolemia debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con ketorolac.
Asma.
Debido a la falta de experiencia suficiente en el uso de ketorolac en pacientes mayores de 65 años de edad, y hasta tanto no se disponga de mayor información, se contraindica su uso en dicho grupo erario.

ADVERTENCIAS:
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.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca, con cirrosis y nefropatías crónicas, así como en aquéllos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia.
Se debe tener especial precaución con el uso de ketorolac pre o intraoperatorío ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

El médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del uso de ketorolac oral a largo plazo (más de 5 días). Los pacientes deben ser instruidos con respecto a la aparición de signos relacionados con efectos adversos gastrointestinales serios, y deben ser controlados más celosamente que si se usaran otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides.

No está indicado para el tratamiento del dolor menor o crónico.
Las dosis altas parecerían producir mayor cantidad de casos de reacciones adversas.

PRECAUCIONES:

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.
No se recomienda su uso en analgesia obstétrica ya que por su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas puede modificar las contracciones uterinas y la circulación fetal.
Algunos de los pacientes desarrollaron retención de líquidos y edema; al igual que los otros AINEs debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia de descompensación cardiaca, hipertensión o cualquier otra condición que predisponga a la retención de líquidos.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y compromiso de la fertilidad. No se ha comprobado el aumento significativo de la incidencia de tumores en los estudios con ketorolac.

Embarazo: No ha sido revelada teratogenicidad por ketorolac. No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto, se recomienda evaluar los riesgos potenciales para el feto y los posibles beneficios antes de medicar con ketorolac.

Lactancia. 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. En estos casos se recomienda disminuir la dosis sin exceder los 60 mg diarios, porque la incidencia y severidad de las complicaciones gastrointestinales aumentan en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento de ketorolac.
El medico tratando definirá la conveniencia de medicar con esta droga a pacientes mayores de 65 años de edad.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

4774

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

Interacciones medicamentosas.
No administrar conjuntamente con otros antinflamatorios no esteroideos.
Se ha informado una disminución de la respuesta de la furosemida.
El probenecid reduce la depuración del ketorolac, incrementando la concentración plasmática y su vida media.
La administración conjunta de ketorolac e inhibidores de la ECA incrementa el riesgo de daño renal.
Durante la experiencia post venta se han informado interacciones con relajantes musculares no despolarizantes que pueden resultar en apnea.
No administrar a pacientes tratados con altas dosis de salicilatos. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroides, puede aumentar los niveles sanguíneos de litio cuando se administran en forma conjunta.
Con la administración de Ketorolac y Metotrexato puede disminuir su concentraron plasmática.
Debido a la acción del Ketorolac sobre la agregación plaquetaria no es conveniente su asociación con Heparina o anticoagulantes orales.

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.
Gastrointestinales:
Frecuentes: náuseas, dispepsia, epigastralgia.
Ocasionales: constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis.
Raros: gastritis, eructos, anorexia, sangrado rectal, aumento del apetito.
Cardiovasculares:
Ocasionales: hipertensión.
Raros: palpitaciones, palidez, síncope
Alérgicas:
Ocasionales: prurito, rash.
Raros: urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson.
Hemolinfáticas:
Ocasionales: púrpura.
Raros: hemorragia postoperatoria, trombocitopenia, leucopenia.
Nerviosas:
Frecuentes: Cefaleas.
Ocasionales: mareos, vértigo, sudoración.
Raros: temblores, sueños anormales, alucinaciones, euforia, síntomas extrapira-midales, parestesia, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, boca seca, pensamientos anormales, incapacidad de concentración, hiperquinesia, estupor.
Respiratorias:
Raros: disnea, edema pulmonar, rinitis, tos.
Sensoriales:
Raros: alteraciones del gusto, visión anormal, visión borrosa, tinnitus, pérdida de la audición.
Urogenitales:
Raros: hematuria, proteinuria, oliguria, retención urinaria, poliuria, polaquiuria.

SOBREDOSIFICACION: Con sobredosificaciones controladas, durante 5 días con dosis tres veces mayores de las habituales, se registraron dolor abdominal, úlceras pépticas que curaron con la discontinuación de la dosis, Se informaron casos de acidosis a

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

4774

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

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 R. Gutiérrez (011) 4962-6666 / 12247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION: Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25 ºC.

"MANTÉNER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

PRESENTACION:

KETOROLAC 10 mg: Envases con 10 y 20 comprimidos
KETOROLAC 20 mg: Envases con 10 y 20 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud ANMAT.

Certificado Nº:

LABORATORIO AUSTRAL S. A
Av. Olascoaga 951 (Q8300WAJ)
Neuquén - Republica Argentina

Dirección Técnica: María Laura Rodriguez Ullate– Farmacéutica.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL