República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4729-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-25006762-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-25006762-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOLTEN; DOLTEN y DOLTEN SL / KETOROLAC TROMETAMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg y 20 mg; INYECTABLE / KETOROLAC TROMETAMINA 30 mg y 60 mg y COMPRIMIDOS SUBLINGUAL / KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg; aprobada por Certificado Nº 38.903.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOLTEN; DOLTEN y DOLTEN SL / KETOROLAC TROMETAMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg y 20 mg; INYECTABLE / KETOROLAC TROMETAMINA 30 mg y 60 mg y COMPRIMIDOS SUBLINGUAL / KETOROLAC TROMETAMINA 10 mg; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2021-43648641-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-43648431-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-43648236-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.903, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-25006762-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.01 14:34:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 14:35:02 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DOLTEN
KETOROLAC TROMETAMINA
Comprimidos recubiertos

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.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 esteroides, 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 en el periodo perioperatorio de una cirugía de bypass coronario. 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.

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.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
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.

Hemorragia
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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Efectos Cardiovasculares
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.

Reacciones en la piel
Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), 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.

Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Se ha informado Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs como ketorolac. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a los de una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su presentación, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda el ketorolac y evalúe al paciente de inmediato.

Toxicidad fetal
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
Evite el uso de AINEs, incluido el ketorolac, en mujeres embarazadas aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante. Los AINEs, incluido el ketorolac, aumentan el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal aproximadamente a esta edad gestacional.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal:
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 20 semanas de gestación, puede causar disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINEs. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Las complicaciones del oligohidramnios prolongado pueden incluir, por ejemplo, contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En algunos casos de insuficiencia renal neonatal posteriores a la comercialización, se requirieron procedimientos invasivos como exanguinotransfusión o diálisis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si el tratamiento con AINEs es necesario entre aproximadamente las 20 semanas y 30 semanas de gestación, limite el uso de ketorolac, a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Considere la monitorización ecográfica del líquido amniótico si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las 48 horas. Suspenda el ketorolac si se produce oligohidramnios y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

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

Efectos Renales
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.

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.

Insuficiencia cardiaca congestiva y edema
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.

Efectos Hepáticos
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.

Efectos hematológicos
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.

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

Embarazo.
Resumen de riesgo
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Debido a estos riesgos, limite la dosis y la duración del uso de ketorolac entre aproximadamente las 20 y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

30 semanas de gestación, y evite el uso de ketorolac aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante, aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
El uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación y en adelante, se ha asociado con casos de disfunción renal fetal que conducen a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.
Los datos de estudios observacionales con respecto a otros riesgos embriofetales potenciales del uso de AINEs en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes para la pérdida del embarazo.
Los estudios de reproducción animal durante la organogénesis en conejos y ratas no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. Las dosis orales de ketorolac administradas después del día 17 de gestación provocaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas. Según datos en animales, se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación del blastocisto y la decidualización. En estudios con animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ketorolac, dio como resultado un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación. También se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en el desarrollo renal fetal. En estudios publicados en animales, se ha informado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas afectan el desarrollo renal cuando se administran en dosis clínicamente relevantes.

Consideraciones clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
Evite el uso de AINE en mujeres alrededor de las 30 semanas de gestación y más tarde en el embarazo, porque los AINEs, incluido el ketorolac, pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Si es necesario utilizar un AINE aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante, limite el uso a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las 48 horas, considere monitorear con ultrasonido para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, suspenda el ketorolac y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Datos
Datos en humanos
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
La literatura publicada informa que el uso de AINEs alrededor de las 30 semanas de gestación y más adelante en el embarazo puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Los estudios publicados y los informes posteriores a la comercialización describen el uso de AINEs en la madre aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante en el embarazo, asociado con disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINEs. En muchos casos, pero no en todos, la disminución del líquido amniótico fue transitoria y reversible con el cese del fármaco. Ha habido un número limitado de informes de casos de uso materno de AINEs y disfunción renal neonatal sin oligohidramnios, algunos de los cuales fueron irreversibles. Algunos casos de disfunción renal neonatal requirieron tratamiento con procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las limitaciones metodológicas de estos estudios e informes posteriores a la comercialización incluyen la falta de un grupo de control; información limitada sobre la dosis, la duración y el momento de la exposición al fármaco, así como el uso concomitante de otros medicamentos. Estas limitaciones impiden establecer una estimación confiable del riesgo de resultados adversos fetales y neonatales con el uso materno de AINEs. Debido a que los datos de seguridad publicados sobre los resultados neonatales involucraron principalmente a bebés prematuros, la generalización de ciertos riesgos informados para el bebé a término expuesto a los AINEs a través del uso materno es incierta.

Datos de animales
Se han realizado estudios de reproducción durante la organogénesis utilizando dosis orales diarias de comprimidos de ketorolac a 3,6 mg/kg (0,37 veces el ABC humana) en conejos y a 10 mg/kg (1,0 veces el ABC humana) en ratas. Los resultados de estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.
Dosis orales de comprimidos de ketorolac a 1,5 mg/kg (0,14 veces el ABC humana), administradas después del día 17 de gestación, causaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas.

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 un AINE puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.
Alérgicas. *Ocasionales:* prurito, rash. *Raros:* urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson, Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por su siglas en inglés).
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.

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 Nº 38.903

PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica**:** Farmacéutica Sandra B. Maza.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fecha última revisión: …/…/…
LPD: 13/Nov/2020

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-43648236-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 17 de Mayo de 2021

Referencia: EX-2021-25006762 PROSP COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:15 -03:00

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DOLTEN
KETOROLAC TROMETAMINA
Inyectable

Venta bajo receta Industria Argentina

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 TERAPÉUTICA
Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.
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 esteroides, 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 en el periodo perioperatorio de una cirugía de bypass coronario. 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.
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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
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.

Hemorragia
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.

Efectos Cardiovasculares
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.

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

Reacciones en la piel
Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), 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.

Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se ha informado Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs como ketorolac. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a los de una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su presentación, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda el ketorolac y evalúe al paciente de inmediato.

Toxicidad fetal

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal

Evite el uso de AINEs, incluido el ketorolac, en mujeres embarazadas aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante. Los AINEs, incluido el ketorolac, aumentan el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal aproximadamente a esta edad gestacional.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal:

El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 20 semanas de gestación, puede causar disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINEs. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Las complicaciones del oligohidramnios prolongado pueden incluir, por ejemplo, contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En algunos casos de insuficiencia renal neonatal posteriores a la comercialización, se requirieron procedimientos invasivos como exanguinotransfusión o diálisis.

Si el tratamiento con AINEs es necesario entre aproximadamente las 20 semanas y 30 semanas de gestación, limite el uso de ketorolac a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Considere la monitorización ecográfica del líquido amniótico si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las 48 horas. Suspenda el ketorolac si se produce oligohidramnios y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

PRECAUCIONES

Generales

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.

Efectos Renales

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Insuficiencia cardiaca congestiva y edema
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.

Efectos Hepáticos
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.

Efectos hematológicos
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.

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

Embarazo
Resumen de riesgo
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Debido a estos riesgos, limite la dosis y la duración del uso de ketorolac entre aproximadamente las 20 y 30 semanas de gestación, y evite el uso de ketorolac aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante, aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
El uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación y en adelante, se ha asociado con casos de disfunción renal fetal que conducen a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los datos de estudios observacionales con respecto a otros riesgos embriofetales potenciales del uso de AINEs en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes para la pérdida del embarazo.
Los estudios de reproducción animal durante la organogénesis en conejos y ratas no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. Las dosis orales de ketorolac administradas después del día 17 de gestación provocaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas. Según datos en animales, se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación del blastocisto y la decidualización. En estudios con animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ketorolac, dio como resultado un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación. También se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en el desarrollo renal fetal. En estudios publicados en animales, se ha informado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas afectan el desarrollo renal cuando se administran en dosis clínicamente relevantes.

Consideraciones clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
Evite el uso de AINE en mujeres alrededor de las 30 semanas de gestación y más tarde en el embarazo, porque los AINEs, incluido el ketorolac, pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Si es necesario utilizar un AINE aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante, limite el uso a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las 48 horas, considere monitorear con ultrasonido para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, suspenda el ketorolac y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Datos
Datos en humanos
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
La literatura publicada informa que el uso de AINEs alrededor de las 30 semanas de gestación y más adelante en el embarazo puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Los estudios publicados y los informes posteriores a la comercialización describen el uso de AINEs en la madre aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante en el embarazo, asociado con disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINEs. En muchos casos, pero no en todos, la disminución del líquido amniótico fue transitoria y reversible con el cese del fármaco. Ha habido un número limitado de informes de casos de uso materno de AINEs y disfunción renal neonatal sin oligohidramnios, algunos de los cuales fueron irreversibles. Algunos casos de disfunción renal neonatal requirieron tratamiento con procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis.
Las limitaciones metodológicas de estos estudios e informes posteriores a la comercialización incluyen la falta de un grupo de control; información limitada sobre la dosis, la duración y el momento de la exposición al fármaco, así como el uso concomitante de otros medicamentos. Estas limitaciones impiden establecer una estimación confiable del riesgo de resultados adversos fetales y neonatales con el uso materno de AINEs. Debido a que los datos de seguridad publicados sobre los resultados neonatales involucraron principalmente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

a bebés prematuros, la generalización de ciertos riesgos informados para el bebé a término expuesto a los AINEs a través del uso materno es incierta.

Datos de animales
Se han realizado estudios de reproducción durante la organogénesis utilizando dosis orales diarias de comprimidos de ketorolac a 3,6 mg/kg (0,37 veces el ABC humana) en conejos y a 10 mg/kg (1,0 veces el ABC humana) en ratas. Los resultados de estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.
Dosis orales de comprimidos de ketorolac a 1,5 mg/kg (0,14 veces el ABC humana), administradas después del día 17 de gestación, causaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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
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, edema laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson, Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).
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 y 50 ampollas, siendo esta última para Uso exclusivo hospitalario.
DOLTEN 60 mg: envases con 1 y 3 ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO Nº 38.903

LLD_Arg_USPIv2_13Nov2020_v1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Elaborado por Gobbi Novag SA, Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica**:** Farmacéutica Sandra B. Maza.

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

Fecha última revisión: …/…/…
LPD: 13/Nov/2020

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-43648431-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 17 de Mayo de 2021

Referencia: EX-2021-25006762 PROSP INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:28 -03:00

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:29 -03:00

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 TERAPÉUTICA
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.

POSOLOGÍA
La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor aceptándose como dosis 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, 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. Ulcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva. Pacientes con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 en el periodo perioperatorio de una cirugía de bypass coronario. 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.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
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.

Hemorragia
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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Efectos Cardiovasculares
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.

Reacciones en la piel
Los AINEs, incluyendo ketorolac, pueden causar efectos adversos graves, como Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), 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.

Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Se ha informado Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs como ketorolac. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a los de una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su presentación, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda el ketorolac y evalúe al paciente de inmediato.

Toxicidad fetal
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
Evite el uso de AINEs, incluido el ketorolac, en mujeres embarazadas aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante. Los AINEs, incluido el ketorolac, aumentan el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal aproximadamente a esta edad gestacional.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal:
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 20 semanas de gestación, puede causar disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINEs. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Las complicaciones del oligohidramnios prolongado pueden incluir, por ejemplo, contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En algunos casos de insuficiencia renal neonatal posteriores a la comercialización, se requirieron procedimientos invasivos como exanguinotransfusión o diálisis.
Si el tratamiento con AINEs es necesario entre aproximadamente las 20 semanas y 30 semanas de gestación, limite el uso de ketorolac a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Considere la monitorización ecográfica del líquido amniótico si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

48 horas. Suspenda el ketorolac si se produce oligohidramnios y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

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

Efectos Renales
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.

Insuficiencia cardiaca congestiva y edema
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.

Efectos Hepáticos
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.

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

Embarazo
Resumen de riesgo
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Debido a estos riesgos, limite la dosis y la duración del uso de ketorolac entre aproximadamente las 20 y 30

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

semanas de gestación, y evite el uso de ketorolac aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
El uso de AINEs, incluido el ketorolac, aproximadamente a partir de las 30 semanas de gestación en adelante, aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
El uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación y en adelante, se ha asociado con casos de disfunción renal fetal que conducen a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.
Los datos de estudios observacionales con respecto a otros riesgos embriofetales potenciales del uso de AINEs en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes para la pérdida del embarazo.
Los estudios de reproducción animal durante la organogénesis en conejos y ratas no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. Las dosis orales de ketorolac administradas después del día 17 de gestación provocaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas. Según datos en animales, se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación del blastocisto y la decidualización. En estudios con animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ketorolac, dio como resultado un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación. También se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en el desarrollo renal fetal. En estudios publicados en animales, se ha informado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas afectan el desarrollo renal cuando se administran en dosis clínicamente relevantes.

Consideraciones clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
Evite el uso de AINE en mujeres alrededor de las 30 semanas de gestación y más tarde en el embarazo, porque los AINEs, incluido el ketorolac, pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Si es necesario utilizar un AINE aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante, limite el uso a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Si el tratamiento con ketorolac se extiende más allá de las 48 horas, considere monitorear con ultrasonido para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, suspenda el ketorolac y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica (ver ADVERTENCIAS; Toxicidad fetal).

Datos
Datos en humanos
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal
La literatura publicada informa que el uso de AINEs alrededor de las 30 semanas de gestación y más adelante en el embarazo puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal
Los estudios publicados y los informes posteriores a la comercialización describen el uso de AINEs en la madre aproximadamente a las 20 semanas de gestación y en adelante en el embarazo, asociado con disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio de los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

AINEs. En muchos casos, pero no en todos, la disminución del líquido amniótico fue transitoria y reversible con el cese del fármaco. Ha habido un número limitado de informes de casos de uso materno de AINEs y disfunción renal neonatal sin oligohidramnios, algunos de los cuales fueron irreversibles. Algunos casos de disfunción renal neonatal requirieron tratamiento con procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis.
Las limitaciones metodológicas de estos estudios e informes posteriores a la comercialización incluyen la falta de un grupo de control; información limitada sobre la dosis, la duración y el momento de la exposición al fármaco, así como uso concomitante de otros medicamentos. Estas limitaciones impiden establecer una estimación confiable del riesgo de resultados adversos fetales y neonatales con el uso materno de AINEs. Debido a que los datos de seguridad publicados sobre los resultados neonatales involucraron principalmente a bebés prematuros, la generalización de ciertos riesgos informados para el bebé a término expuesto a los AINEs a través del uso materno es incierta.

Datos de animales
Se han realizado estudios de reproducción durante la organogénesis utilizando dosis orales diarias de comprimidos de ketorolac a 3,6 mg/kg (0,37 veces el ABC humana) en conejos y a 10 mg/kg (1,0 veces el ABC humana) en ratas. Los resultados de estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad en el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.
Dosis orales de comprimidos de ketorolac a 1,5 mg/kg (0,14 veces el ABC humana), administradas después del día 17 de gestación, causaron distocia y una mayor mortalidad de las crías en ratas.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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, edema laríngeo y/o lingual, dermatitis exfoliativa, síndromes de Lyell y de Stevens-Johnson, Síndrome de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).
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 ºC.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica**:** Sandra B. Maza, Farmacéutica.
Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

Fecha última revisión: …/…/…
LPD: 13/Nov/2020

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-43648641-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 17 de Mayo de 2021

Referencia: EX-2021-25006762 PROSP COMP SUBLING

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:46 -03:00

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.17 12:59:46 -03:00