



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

DISPOSICIÓN N° 3823

BUENOS AIRES, 17 JUN 2013

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-002517-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal denominada KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE /KETOROLAC TROMETAMINA, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar no está autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93), no existen productos similares inscriptos en la República Argentina, y tampoco el producto se elabora en alguno de los países integrantes de los Anexos I o II del mencionado Decreto.



DISPOSICIÓN N.º 3823

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

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que el producto será elaborado en la República del Paraguay, siendo el laboratorio de control de calidad y/o acondicionamiento secundario Monte Verde S.A.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, b) la información preclínica aportada, se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos; y c) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente.



DISPOSICIÓN N° 3823

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

Que agrega el INAME que por expediente N° 1-47-14271-12-1 Monte Verde S.A. solicitó la renovación del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (PBF) correspondientes a la planta elaboradora en Paraguay, el cual deberá encontrarse vigente al momento de la importación del primer lote del producto.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) en la que informa que el ingrediente farmacéutico activo (IFA) KETOROLAC TROMETAMINA, es una droga conocida a nivel internacional desde hace varios años.

CS
Que agrega la DEM, que la mencionada droga pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroides (aines) y se lo considera comparativamente más activo por cualquier vía de administración, que el mejor de los aines conocidos con actividad analgésica y antiinflamatoria; no obstante, según informa la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) un porcentaje, aproximadamente del 10%, tratado por vía parental manifiestan efectos colaterales indeseables y éstos incluso son mayores (alrededor del 32%) de los tratados por vía oral.

Que con motivo de lo expuesto la FDA aprobó esta nueva forma farmacéutica (solución intranasal), la cual es absorbida rápida y ampliamente, logrando un efecto terapéutico equivalente a los obtenidos por vía parenteral u



DISPOSICIÓN N° 3823

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

oral, pero sin inducir graves efectos colaterales, excluyendo cualquier posibilidad de trastornos gastrointestinales.

Que por las razones expuestas, concluye la DEM que desde el punto de vista médico y técnico, se cumplen los requisitos exigidos por el Artículo 5° del Decreto 150/92 (T.O. 1993).

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 3823

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

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE y nombre/s genérico/s KETOROLAC TROMETAMINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.6., por MONTE VERDE S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o



DISPOSICIÓN N° **3823**

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

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y contar con la aprobación del Certificado de Buenas Prácticas (PBF) de la planta elaboradora vigente emitido por esta ANMAT.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002517-12-6

DISPOSICIÓN N°: **3823**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **3823**

Nombre comercial: KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE.

Nombre/s genérico/s: KETOROLAC TROMETAMINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACEUTICA
PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMON LOVERA, ENTRE DEL
CARMEN Y DON BOSCO, LOCALIDAD FERNANDO DE LA MORA, REPUBLICA DEL
PARAGUAY.

0 Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL Nº 40 KM
155 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INTRANASAL.

Nombre Comercial: KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE.

Clasificación ATC: M01B15.



3823

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

Indicación/es autorizada/s: KETOROLAC NASAL ESTA INDICADO EN PACIENTES ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO (HASTA 5 DIAS) DEL DOLOR MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO QUE REQUIERE ANALGESIA A NIVEL OPIOIDE.

Concentración/es: 15 mg de KETOROLAC TROMETAMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: KETOROLAC TROMETAMINA 15 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 1 mcl, HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 1N)

C.S.P. AJUSTAR pH, SUCRALOSA 0.25 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 mcl

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INHALATORIA / NASAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON SPRAY DOSIFICADOR.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 40 DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 40 DOSIS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD - DESDE: 15 °C. HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

[Handwritten signature]



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

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMON LOVERA, ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, LOCALIDAD FERNANDO DE LA MORA, REPUBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 KM 155 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

DISPOSICIÓN N°:

3823

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3823

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3823

PROYECTO DE ROTULO

KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE
KETOROLAC TROMETAMINA
Solución intranasal 15 mg/ 100 mcl
Uso Nasal exclusivo

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 1 frasco conteniendo 40 dosis efectivas

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis efectiva de solución intranasal contiene:

Ketorolac Trometamina	15,0 mg
Alcohol Bencílico	1,0 mcl
Sucralosa	0,25 mg
Hidróxido de Sodio 1N (ajuste de pH)	c.s.
Agua purificada c.s.p.	100,0 mcl

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y humedad.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

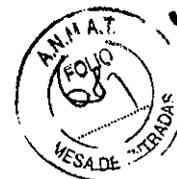
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Waldifno Ramón Lovera, entre del Carmen y Don Bosco, localidad Fernando de la Mora, República del Paraguay (FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.638.728


MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Manzur
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE
KETOROLAC TROMETAMINA
 Solución intranasal 15 mg/ 100 mcl
 Uso Nasal exclusivo

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis efectiva de solución intranasal contiene:

Ketorolac Trometamina	15,0 mg
Alcohol Bencílico	1,0 mcl
Sucralosa	0,25 mg
Hidróxido de Sodio 1N (ajuste de pH)	c.s.
Agua purificada c.s.p.	100,0 mcl

Cada envase contiene 40 dosis efectivas

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio.
 Código ATC: M01B15

INDICACIONES

Ketorolac nasal está indicado en pacientes adultos para el tratamiento a corto plazo (hasta 5 días) del dolor moderado a moderadamente severo que requiere analgesia a nivel opiode.

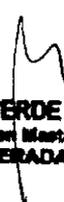
FARMACOLOGÍA

Ketorolac trometamina, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El ketorolac es un analgésico que inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), un componente temprano de la cascada del ácido araquidónico, lo que resulta en la síntesis reducida de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

El ketorolac no se une a los subtipos de receptores opiáceos (μ , κ , δ), pero una dosis de 30 mg de ketorolac trometamina IM ha demostrado un efecto analgésico que en general se obtiene con entre 6 mg a 12 mg de morfina. El ketorolac no posee propiedades sedantes o ansiolíticas y no tiene ningún efecto sobre la motilidad intestinal.

Ketorolac trometamina es una mezcla racémica de las formas [-]S y [+]R-enantiómero. La forma S es la que tiene actividad analgésica. Ketorolac tiene efectos anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos. No se han realizado estudios que comparen directamente los efectos analgésicos de los opiodes con ketorolac.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ASURAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.634.726


MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

FARMACOCINÉTICA

La vida media de ketorolac administrado por vía intranasal (IN) es similar a la de ketorolac intramuscular (IM). La biodisponibilidad comparada de una dosis aproximada de 30 mg de ketorolac IN es de alrededor del 60% de la de una dosis administrada por vía IM.

Absorción: Los valores de C_{max} , t_{max} y AUC en estudios con voluntarios sanos con dosis repetidas de ketorolac fueron similares a los obtenidos en estudios con dosis únicas. La acumulación de ketorolac en poblaciones especiales (ancianos, pediatría, insuficiencia renal y hepática) no ha sido estudiada.

Distribución: Los estudios de disposición del ketorolac administrado por vía IN luego de una dosis demostraron que la mayor parte del ketorolac se deposita en la cavidad nasal y faringe, con un porcentaje <20% de depósito en esófago y estómago y casi indetectable en los pulmones (<0,5%).

La media del volumen de distribución del ketorolac es de aproximadamente 13 litros, luego de una dosis única. El racemato de ketorolac trometamina se une altamente a proteínas (99%), sin embargo las concentraciones plasmáticas mayores a 10mcg/ml sólo ocupan aproximadamente el 5% de los sitios de unión a la albúmina. De este modo la fracción libre de cada enantiómero se mantiene constante en todos los rangos terapéuticos. Sin embargo, una disminución de la albúmina sérica puede resultar en un aumento de las concentraciones de droga libre. Ketorolac trometamina es excretado en la leche humana.

Metabolismo: ketorolac trometamina es ampliamente metabolizado en el hígado. Los productos del metabolismo son compuestos hidroxilados y conjugados de la droga madre. Los productos del metabolismo y la droga sin modificar son excretadas en la orina.

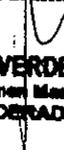
Excreción: la principal vía de eliminación de ketorolac y sus metabolitos es la renal. Cerca del 92% de la dosis administrada es hallada en orina, aproximadamente en un 40% como metabolitos y un 60% sin modificar. Aproximadamente un 6% de la dosis es excretado con la materia fecal. El S-enantiómero es eliminado aproximadamente 2 veces más rápido que el R-enantiómero y esa eliminación es independiente de la vía de administración del ketorolac. Esto significa que la relación entre las concentraciones plasmáticas de S/R disminuye con el tiempo luego de cada dosis.

La vida media del S-enantiómero de ketorolac trometamina es de aproximadamente 2,5 horas (SD \pm 0,4) comparada con las 5 horas (SD \pm 1,7) del R-enantiómero.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos: se realizó un estudio de dosis única para comparar la farmacocinética de ketorolac (30 mg) en sujetos \geq 65 años de edad y la farmacocinética en pacientes <65 años de edad. La exposición a ketorolac se incrementó en un 23% en la población \geq 65 años en comparación con sujetos <65 años. Concentraciones máximas de 2028 y 1840 ng/mL fueron detectadas en la población adulta mayor y en la edad mediana, respectivamente luego de 0,75 h después de la administración. La vida media terminal en la población anciana fue de 4,5 h en comparación con los adultos de edad mediana 3,3 h,


MONTE VERDE S.A.
SOFIA R. ARISAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14943
D.N.I. 22.638.728


MONTE VERDE S.A.
M. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Insuficiencia renal: Basándose en una dosis única, la vida media de ketorolac trometamina en pacientes con insuficiencia renal es de entre 6 y 19 horas y depende del grado de insuficiencia. Hay poca correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento total de ketorolac trometamina en los ancianos y la población con insuficiencia renal ($r = 0,5$).

En pacientes con enfermedad renal, el AUC_{∞} de cada enantiómero aumentó en aproximadamente un 100% en comparación con voluntarios sanos. El volumen de distribución aumenta al doble para el S-enantiómero y se incrementa en 1/5to para el R-enantiómero. El aumento del volumen de distribución de ketorolac trometamina implica un aumento de la fracción libre. La relación de las AUC_{∞} para los enantiómeros de ketorolac trometamina en sujetos sanos y pacientes fue similar, lo que indica que no hay excreción selectiva de cualquiera de los enantiómeros en los pacientes comparados con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática: No hubo diferencias significativas en las estimaciones de vida media, la $C_{máx}$ y el AUC_{∞} en 7 pacientes con enfermedad hepática en comparación con voluntarios sanos.

Raza: no han sido identificadas diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

POSOLÓGIA

La duración total del uso de ketorolac nasal solo o de forma secuencial con otras formulaciones de ketorolac (IM/IV u oral) no debe exceder los 5 días debido a la posibilidad de aumentar la frecuencia y gravedad de reacciones adversas asociadas con las dosis recomendadas. Se debe tratar a los pacientes durante el menor tiempo posible, y no superar los 5 días de terapia con ketorolac nasal.

No utilice ketorolac nasal concomitantemente con otras formulaciones de ketorolac u otros AINEs.

Ketorolac nasal no ha demostrado ser seguro y efectivo en pacientes pediátricos de 17 años de edad y menores.

Pacientes adultos <65 años de edad:

La dosis recomendada es de 30 mg (una aplicación en cada fosa nasal) cada 6 a 8 horas. La dosis máxima diaria es de 120 mg (ocho dosis).

Pacientes ≥ 65 años de edad, pacientes con insuficiencia renal, y pacientes adultos de menos de 50 kg (110 lbs):

La dosis recomendada es de 15 mg (una aplicación en una sola fosa nasal) cada 6 a 8 horas. La dosis máxima diaria es de 60 mg (cuatro dosis).

MODO DE USO:

Retire la tapa del aplicador (Figura 1).

Sujete el frasco colocando sus dedos índice y medio sobre los bordes del aplicador, el pulgar en el fondo del envase (Figura 2).

Accione (2 a 3 veces) el aplicador nasal hasta observar un spray fino (Figura 3) de esta manera la bomba dosificadora está lista para su uso.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA R. ASURAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.M.I. 22.638.726


MONTE VERDE S.A.
 Nº. del Comercio Maestros
 APODERADA



3823

FORMA DE ADMINISTRACION:

1. Limpie correctamente el interior de su nariz (Figura 4).
2. Retire la tapa del aplicador (Figura 5).
3. Tape con un dedo una de sus fosas nasales, e introduzca el aplicador en la otra (Figura 6).
4. Inhale y accione el aplicador al mismo tiempo para administrar la dosis en la base de la fosa nasal.
5. Espire, y repita la operación en la otra fosa nasal (Figura 7 y 8).
6. Limpie con un pañuelo desechable el aplicador y consérvelo tapado hasta la próxima administración.

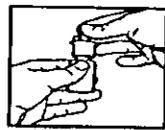


FIGURA 1

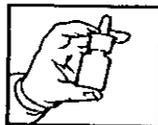


FIGURA 2



FIGURA 3



FIGURA 4

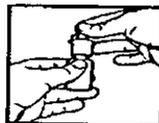


FIGURA 5



FIGURA 6



FIGURA 7

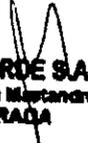


FIGURA 8

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al ketorolac trometamina.
- Pacientes con úlcera péptica activa, en pacientes con sangrado o perforación gastrointestinal reciente, y en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes con antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs.
- Como analgésico profiláctico antes de cualquier cirugía mayor.
- Su empleo durante el período perioperatorio en la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (CABG).
- Pacientes con enfermedad renal avanzada o pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido a depleción de volumen.
- Su empleo durante el trabajo de parto. A través de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolac puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia uterina.
- Lactancia, debido a los posibles efectos adversos de los fármacos inhibidores de las prostaglandinas en los recién nacidos.
- Pacientes con hemorragia cerebrovascular sospechada o confirmada, diátesis hemorrágica, hemostasia incompleta, o aquéllos para los que la hemostasia es crítica.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUBAF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.838.728


MONTE VERDE S.A.
Nº. del Casenon Mapandrea
APOCERADA

- Hipersensibilidad conocida a la aspirina u otros AINEs.
- El uso concomitante con probenecid.
- El uso concomitante con pentoxifilina.

ADVERTENCIAS

Limitaciones de uso:

La duración total del uso de ketorolac solo o de forma secuencial con otras formas de ketorolac no debe exceder los 5 días. Ketorolac nasal no debe utilizarse junto con otras formas de ketorolac u otros AINEs.

Riesgo de ulceración, sangrado y perforación:

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

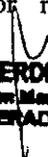
Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso GI serio durante el tratamiento con AINEs es sintomático. Problemas menores del tracto gastrointestinal superior, como dispepsia, son comunes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con AINEs. La incidencia y severidad de las complicaciones gastrointestinales aumenta con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con ketorolac. Incluso a corto plazo la terapia 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 AINEs incluyen: el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, duración prolongada del tratamiento con AINEs, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y en general estados de salud pobres. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales se encuentran en los pacientes ancianos o debilitados, y por lo tanto, se debe tener especial cuidado al indicar el tratamiento de esta población.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, la menor dosis efectiva debe utilizarse durante el menor tiempo posible. Los pacientes y médicos tratantes deben permanecer alertas a los signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante el tratamiento con AINEs, y rápidamente iniciar la evaluación y tratamiento adicional si un efecto adverso GI grave se sospechara. Esto debe incluir la suspensión de ketorolac hasta que sea descartado un efecto adverso GI grave. Para los pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no impliquen AINEs. Se debe tener especial cuidado al dar ketorolac a los pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que su condición puede ser exacerbada.

Efectos hematológicos:

Debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasia y los AINEs afectan la agregación plaquetaria, se debe tener cuidado con el uso de ketorolac trometamina en pacientes que tienen trastornos de la coagulación, los cuales deben ser estrictamente monitoreados. Los efectos de los AINEs diferentes a la aspirina sobre la función plaquetaria son reversibles. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas de anticoagulantes (por ejemplo, derivados de la heparina o dicumarol) tienen un mayor riesgo de


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ASTURIAS
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14543
 D.M.I. 22.838.728


MONTE VERDE S.A.
 M.P. del Carmen (Marandrea)
 APODERADA

complicaciones de sangrado si se administra ketorolac trometamina al mismo tiempo, por lo tanto, se debe administrar la terapia concomitante con precaución extrema.

El uso concomitante de ketorolac trometamina y la terapia que afecta a la hemostasia, incluyendo la heparina profiláctica en dosis bajas (de 2500 a 5000 unidades cada 12 horas), la warfarina y dextranos, no ha sido estudiado extensamente, pero puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado.

Hasta que los datos de estos estudios estén disponibles, se debe sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos y el uso de la terapia concomitante en estos pacientes sólo debe hacerse con extrema precaución.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes que reciben terapia que afecta a la hemostasia.

En los ensayos clínicos, los eventos adversos graves relacionados con el sangrado fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ketorolac que con placebo. En los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización con ketorolac IV e IM, han sido reportados hematomas postoperatorios y otros signos de sangrado de heridas en asociación con su administración perioperatoria. Por lo tanto, ketorolac debe utilizarse con precaución en el postoperatorio cuando la hemostasia es crítica.

En ocasiones se ha reportado anemia en los pacientes tratados con AINEs. Esto puede ser debido a la retención de líquidos, o la pérdida oculta de sangre gastrointestinal, o un efecto no completamente descrito en la eritropoyesis. No se debe utilizar ketorolac en pacientes en los que la hemostasia es crítica.

Efectos renales:

Ketorolac y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. Los pacientes con aclaramiento de creatinina reducido tendrán eliminación disminuida de la droga. El uso de ketorolac está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

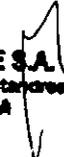
En pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y el flujo sanguíneo renal, que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. La disminución del volumen intravascular, como cuando la ingesta oral es deficiente aumenta el riesgo de toxicidad renal con AINEs. Por lo tanto, los pacientes tratados con ketorolac deben estar adecuadamente hidratados. La interrupción del tratamiento con AINEs suele ser seguida de una recuperación al estado pre-tratamiento.

Se debe utilizar ketorolac con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquéllos que toman diuréticos o inhibidores de la ECA, y ancianos. Se deben evaluar los riesgos y beneficios antes de dar ketorolac a estos pacientes y seguirlos de cerca durante la terapia. La administración a largo plazo de los AINEs ha producido necrosis papilar renal y otras lesiones renales como la nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Reacciones anafilactoides:

Como con otros AINEs, pueden ocurrir reacciones anafilácticas en pacientes con o sin antecedentes de reacciones alérgicas a la aspirina o a los AINEs y en pacientes sin exposición previa conocida a ketorolac. Ketorolac debe suspenderse de inmediato en los pacientes con reacciones alérgicas. Ketorolac no se debe administrar a pacientes que hayan manifestado la tríada de la aspirina. Este complejo de síntomas normalmente se producen en los pacientes asmáticos que experimentan: rinitis con o sin pólipos nasales y


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABURAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14943
 D.N.I. 22.538.728


MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Bastarache
 APODERADA



3823

broncoespasmos severos y potencialmente fatales después de tomar aspirina u otros AINEs. En los casos en que se manifieste una reacción anafiláctica debe buscarse ayuda de emergencia.

Efectos cardiovasculares:

- Eventos trombóticos cardiovasculares (CV):
En ensayos clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han demostrado un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden tener un riesgo similar. Los pacientes con enfermedades CV conocidas o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden estar en mayor riesgo. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas para detectar el desarrollo de tales acontecimientos, incluso en ausencia de síntomas previos CV. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y/o síntomas de acontecimientos cardiovasculares graves y los pasos a seguir si se produjeran. No existe evidencia consistente de que el uso concomitante de aspirina reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves trombóticos asociados con el uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y AINEs aumenta el riesgo de eventos GI. Dos grandes ensayos clínicos controlados con AINEs selectivos COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía CABG detectaron una mayor incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

- Hipertensión:
El uso de AINEs puede conducir a la aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, los cuales pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener alterada la respuesta a estos tratamientos cuando se toman AINEs en forma concomitante.

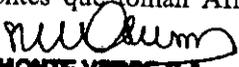
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edemas:
Retención de líquidos, edema, retención de cloruro de sodio, oliguria y elevaciones de nitrógeno de urea y creatinina se han reportado en ensayos clínicos con ketorolac. Por lo tanto, ketorolac debe emplearse con mucha precaución en pacientes con descompensación cardíaca o condiciones similares.

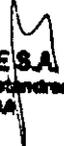
Reacciones cutáneas:

Los AINEs, como el ketorolac, pueden causar graves acontecimientos adversos en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales. Estos graves acontecimientos pueden ocurrir sin manifestaciones previas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y suspender el uso de la droga a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos:

Ketorolac se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o antecedentes de enfermedad hepática. Elevaciones límite de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir en hasta un 15% de los pacientes que toman AINEs, incluyendo ketorolac. Estas anomalías de


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AZUBAY
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14943
D.N.I. 22.638.728


MONTE VERDE S.A.
M^º. del Carmen Mastandrea
APODERADA



laboratorio pueden progresar, pueden permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la terapia continua. Elevaciones notables de ALT o AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de normalidad) han sido reportadas en aproximadamente el 1% de los pacientes en ensayos clínicos con AINEs. Además se han comunicado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas de ellas con resultados fatales.

Se debe evaluar a los pacientes con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en los que se ha detectado una prueba hepática anormal, para descartar la aparición de una reacción hepática más severa durante el tratamiento con ketorolac. Si aparecieran signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si ocurrieran manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se debe suspender la administración de ketorolac.

Asma preexistente:

Los pacientes asmáticos pueden presentar asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en estos pacientes se ha asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. La reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros AINEs se ha reportado en tales pacientes sensibles a la aspirina, por lo tanto, no se debe administrar ketorolac a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina, y utilizar con precaución en pacientes con asma preexistente.

PRECAUCIONES

Inflamación y fiebre:

La actividad farmacológica de ketorolac en la reducción de la inflamación y la fiebre puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos para detectar infecciones.

Contacto con los ojos:

Evite el contacto de ketorolac con los ojos. En caso de contacto con los ojos, lavar el ojo con agua o solución salina, y consultar a un médico si la irritación persiste por más de una hora.

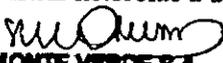
Embarazo:

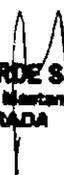
Categoría C de la FDA hasta la semana 30 de gestación. Categoría D de la FDA a partir de la semana 30 de gestación.

A partir de las 30 semanas de gestación, ketorolac puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada, debido a un mayor riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso. Si ketorolac se utiliza en o después de las 30 semanas de gestación, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia:

Ketorolac se excreta en la leche humana. Diez madres lactantes recibieron 10 mg de ketorolac por vía oral, cuatro veces al día, durante dos días. En cuatro de ellas, el ketorolac no se pudo detectar en la leche. En las restantes seis mujeres, las concentraciones de ketorolac variaron desde 5,2 hasta 7,9 ng/ml. En base a estas concentraciones, la dosis máxima infantil diaria estimada de ketorolac en la leche materna es 1.185 mcg/kg/día. Se debe tener precaución al administrar ketorolac a una mujer lactante.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUIAR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14443
 D.N.I. 22.638.728


MONTE VERDE S.A.
 M^{ra}. del Carmen Blazquez
 APODERADA



Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia del ketorolac en pacientes pediátricos de 17 años de edad y menores no han sido establecidas.

Uso geriátrico (≥ 65 años de edad):

Se debe tener precaución al tratar a los ancianos (65 años y mayores) con ketorolac y considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de ketorolac y otras opciones de tratamiento antes de decidir utilizar ketorolac nasal. Se debe emplear la menor dosis efectiva durante el menor tiempo en forma consistente con los objetivos individuales de tratamiento del paciente.

Después de observar la respuesta al tratamiento inicial con ketorolac nasal, se deben ajustar la dosis y la frecuencia para satisfacer las necesidades de cada paciente.

Interacciones:

- Ketorolac se une a las proteínas plasmáticas humanas (media 99,2%). No hay evidencia en animales o en estudios en humanos que el ketorolac induzca o inhiba a las enzimas hepáticas capaces de metabolizar por sí mismas a otras drogas.

- Warfarina, digoxina, salicilatos, y heparina:

La unión *in vitro* de la warfarina a las proteínas plasmáticas se reduce sólo ligeramente por ketorolac (99,5% vs. 99,3% de control) cuando las concentraciones plasmáticas de ketorolac llegan a los 5 a 10 mcg/ml. El ketorolac no altera la unión de proteínas de digoxina. Los estudios *in vitro* indican que, a concentraciones terapéuticas de salicilatos (300 mcg/ml), la unión de ketorolac se redujo de aproximadamente un 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial al doble en los niveles plasmáticos de ketorolac libre. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión a proteínas de ketorolac.

Los efectos de la warfarina y los AINEs, en general, en la hemorragia GI son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambas drogas juntas tienen un riesgo superior de sufrir una hemorragia GI en relación a los usuarios de los fármacos por separado.

- Aspirina:

Cuando el ketorolac se administra junto con aspirina, su unión a las proteínas se reduce, aunque el nivel de ketorolac libre no se altera. La importancia clínica de esta interacción no se conoce, sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de ketorolac y aspirina no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento de efectos adversos.

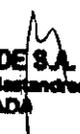
- Diuréticos:

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que ketorolac puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con ketorolac, se debe observar al paciente para detectar signos de insuficiencia renal y para asegurar la eficacia diurética.

- Probenecid:

La administración concomitante de probenecid y ketorolac reduce el aclaramiento y el volumen de distribución del ketorolac y genera aumentos significativos en los niveles plasmáticos de ketorolac (el AUC total aumenta aproximadamente tres veces de 5,4 a 17,8 mcg/h/ml). La vida media terminal


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUIAR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 C.M.I. 22.832.728


MONTE VERDE S.A.
 M.P. del Centro Masandrea
 APODERADA

600

se duplicó aproximadamente de 6,6 a 15,1 horas. Por lo tanto, el uso concomitante de probenecid con ketorolac está contraindicado.

- Litio:

Los AINEs generan una elevación de los niveles plasmáticos y una reducción en el aclaramiento renal del litio. La concentración mínima de litio aumenta cerca de un 15%, y el aclaramiento renal se reduce en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por los AINEs. Por este motivo cuando ketorolac y litio se administran al mismo tiempo, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio.

-Metotrexato:

Los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en el riñón de conejo. Esto puede indicar que se podría aumentar la toxicidad del metotrexato. Por este motivo se debe tener cuidado cuando se administra ketorolac concomitantemente con metotrexato.

- Inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de angiotensina II:

El uso concomitante de inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Los estudios clínicos sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II. Por este motivo, se debe considerar la posibilidad de esta interacción en pacientes que toman ketorolac concomitantemente con inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II.

- Fármacos antiepilépticos:

Durante el uso concomitante de fármacos antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina) y ketorolac han sido reportados casos esporádicos de crisis epilépticas.

- Drogas psicoactivas:

Se han reportado alucinaciones cuando ketorolac se utilizó concomitantemente en pacientes que tomaban psicofármacos (fluoxetina, tiotixeno, alprazolam).

- Pentoxifilina:

Cuando ketorolac se administra junto con pentoxifilina, hay una mayor tendencia al sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante de ketorolac y pentoxifilina está contraindicado.

- Relajantes musculares no despolarizantes:

En la experiencia post-comercialización se han recibido informes de una posible interacción entre ketorolac y relajantes musculares no despolarizantes que dio lugar a la aparición de apneas. El uso concomitante de ketorolac con relajantes musculares no se ha estudiado formalmente.

- Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS):

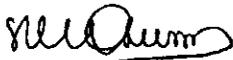
Hay un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con antiinflamatorios no esteroideos. Se debe tener precaución cuando se administra ketorolac junto con los ISRS.

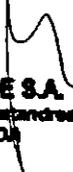
- Fluticasona:

La administración de fluticasona nasal spray durante 7 días consecutivos no modifica las características farmacocinéticas de ketorolac nasal de modo clínicamente significativo.

- Oximetazolina:

La administración de oximetazolina nasal no modifica las características farmacocinéticas de ketorolac nasal de modo clínicamente significativo.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AZURUF
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14443
 D.M.I. 22.538.728


MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mazarandrea
 APODERADA

69

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con síntomas locales, es decir, molestias o irritación nasal. Estas reacciones fueron generalmente leves y transitorias.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga que llevaron a la interrupción prematura fueron malestar nasal o dolor nasal (rinalgia).

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas en estudios clínicos de ketorolac nasal comparado con placebo en dolor agudo posoperatorio (700 pacientes).

Tabla 1: reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con ketorolac nasal en relación al grupo tratado con placebo.

Reacciones adversas	Ketorolac nasal (N=455)	Placebo (N=245)
Molestia nasal	15%	2%
Rinalgia	13%	<1%
Aumento del lagrimeo	5%	0%
Irritación de garganta	4%	<1%
Oliguria	3%	1%
Rash	3%	<1%
Bradycardia	2%	<1%
Diuresis disminuida	2%	<1%
Aumento de ALT y/o AST	2%	1%
Hipertensión	2%	1%
Rinitis	2%	<1%

De los 455 pacientes que recibieron ketorolac nasal 7 experimentaron eventos adversos serios de sangrado (4pacientes) o hematomas (3 pacientes) del sitio operatorio en relación a 1 paciente que presento hematomas en el grupo tratado con placebo. Tanto seis de los siete pacientes tratados con ketorolac nasal como el paciente tratado con placebo requirieron transfusiones sanguíneas.

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con otras formas de dosificación de ketorolac o con otros AINEs:

La tasa de reacciones adversas se incrementa con el aumento de las dosis de ketorolac. Es necesario estar alerta ante la posibilidad de presentar complicaciones serias del tratamiento con ketorolac como úlcera, sangrado y perforación GI, sangrado postoperatorio, insuficiencia renal aguda, reacciones anafilácticas o anafilactoides e insuficiencia hepática. Estas complicaciones pueden ser serias en ciertos pacientes en los que ketorolac se encuentra indicado, especialmente cuando la droga se emplea de manera inadecuada.

En los pacientes que en ensayos clínicos recibieron ketorolac u otros AINEs, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en aproximadamente el 1 al 10% de los pacientes fueron:

- Síntomas gastrointestinales incluyendo: dolor abdominal, diarrea/constipación, dispepsia, flatulencia, sensación de plenitud, úlceras GI


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ASURAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.538.728


MONTE VERDE S.A.
 M.P. del Caserío Mastandrea
 APODERADA

GR

(gástricas/duodenales), sangrado/perforación intestinal, pirosis, náuseas*, estomatitis y vómitos.

- Otras reacciones adversas incluyeron:

Alteración de la función renal, anemia, somnolencia, mareos, edema, aumento de las enzimas hepáticas, cefalea*, hipertensión, aumento del tiempo de sangría, dolor en el sitio de inyección, prurito, purpura, rash, tinnitus y sudoración.

*incidencia mayor al 10%

Reacciones adversas adicionales, experimentadas ocasionalmente (<1% de los pacientes que recibieron ketorolac u otros AINES en estudios clínicos) fueron:

- Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis.
 - Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, palidez, taquicardia, síncope.
 - Sistema digestivo: anorexia, boca seca, eructos, esofagitis, sed excesiva, gastritis, glositis, hematemesis, hepatitis, aumento del apetito, ictericia, melena, sangrado rectal.
 - Hemáticas y linfáticas: equimosis, eosinofilia, epistaxis, leucopenia, trombocitopenia.
 - Metabólicas y nutricionales: cambios de peso.
 - Sistema nervioso: sueños anormales, pensamientos anormales, ansiedad, astenia, confusión, depresión, euforia, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, hiperquinesia, falta de concentración, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, estupor, temblores, vértigo, malestar.
 - Respiratorios: asma, disnea, edema pulmonar, rinitis.
 - Sentidos especiales: anomalías del gusto, visión anormal, visión borrosa, pérdida de la audición.
 - Urogenitales: cistitis, disuria, hematuria, aumento de la frecuencia miccional, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, retención urinaria.
- Reacciones adversas notificadas luego de la comercialización con otras formas de dosificación de ketorolac u otros AINES
- Cuerpo en general: angioedema, muerte, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, reacciones anafilactoides, edema laríngeo, edema de lengua y mialgia.
 - Cardiovasculares: arritmias, bradicardia, dolor de pecho, rubicundez, hipotensión, infarto de miocardio, vasculitis.
 - Dermatológicas: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Lyell, reacciones bullosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.
 - Gastrointestinales: pancreatitis aguda, insuficiencia hepática, estomatitis ulcerativa, exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
 - Hematológicas y linfáticas: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía, pancitopenia, hemorragia postquirúrgica ósea (raramente requirió transfusión).
 - Metabólicas y nutricionales: hiperglucemia, hiperpotasemia, hiponatremia.
 - Sistema nervioso: meningitis aséptica, convulsiones, coma, psicosis.
 - Respiratorias: broncoespasmo, depresión respiratoria, neumonía.
 - Sentidos especiales: conjuntivitis.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14643
 D.N.I. 22.538.728


MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mastandrea
 APOCERADA



- Urogenitales: dolor en flancos con o sin hematuria y/o azotemia, síndrome urémico hemolítico.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha reportado ninguna experiencia de sobredosis con ketorolac nasal. En estudios controlados de sobredosis con ketorolac por vía IM, (360 mg/día por cinco días, aproximadamente 3 veces la dosis máxima diaria de ketorolac nasal) se observaron dolor abdominal y úlceras pépticas, que sanaron después de interrumpir el tratamiento. Sobredosis de ketorolac trometamina han sido diversamente asociados con dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera péptica y /o gastritis erosiva y disfunción renal.

Síntomas y signos de intoxicación:

Los síntomas tras una sobredosis aguda de AINEs se limitan generalmente a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con tratamiento de apoyo. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. Más raramente pueden aparecer hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento de la sobredosis:

Los pacientes deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo después de una sobredosis con AINEs. No hay antídotos específicos. El carbón activado (60 g hasta 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) puede estar indicado en pacientes dentro de las primeras 4 horas de la ingestión con síntomas o después de una sobredosis oral (5 a 10 veces la dosis habitual). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión no son de utilidad debido a la alta unión a proteínas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

En su envase original, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y humedad.

PRESENTACIÓN: 1 frasco conteniendo 40 dosis efectivas

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA B. AZUBAY
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.M.I. 22.638.728


MONTE VERDE S.A.
 M. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

3823



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera, entre del Carmen y Don Bosco, localidad Fernando de la Mora, República del Paraguay (FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AGUIAR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14543
D.N.I. 22.838.728


MONTE VERDE S.A.
MP. del Carmen Mastandrea
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002517-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3823, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.6, por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

5.

Nombre comercial: KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE.

Nombre/s genérico/s: KETOROLAC TROMETAMINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMON LOVERA, ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, LOCALIDAD FERNANDO DE LA MORA, REPUBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL Nº 40 KM 155 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INTRANASAL.

Nombre Comercial: KETOROLAC TROMETAMINA MONTE VERDE.

Clasificación ATC: M01B15.

Indicación/es autorizada/s: KETOROLAC NASAL ESTA INDICADO EN PACIENTES ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO (HASTA 5 DIAS) DEL DOLOR MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO QUE REQUIERE ANALGESIA A NIVEL OPIOIDE.

Concentración/es: 15 mg de KETOROLAC TROMETAMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: KETOROLAC TROMETAMINA 15 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 1 mcl, HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 1N)

C.S.P. AJUSTAR pH, SUCRALOSA 0.25 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 mcl

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INHALATORIA / NASAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON SPRAY DOSIFICADOR.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 40 DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 40 DOSIS.



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

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD - DESDE: 15 °C. HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMON LOVERA, ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, LOCALIDAD FERNANDO DE LA MORA, REPUBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 KM 155 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACEUTICA PARAGUAYA SA

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMON LOVERA, ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, LOCALIDAD FERNANDO DE LA MORA, REPUBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 KM 155 ENTRE CALLE 7 Y 8 POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° 57172, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 17 JUN 2013 de



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

_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3823

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.