



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

DISPOSICIÓN Nº **6568**

BUENOS AIRES, 12 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018296-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica SPRAY NASAL, para la especialidad medicinal denominada: ZERODOL / KETOROLACO TROMETAMINA, inscripta en el REM con el Certificado Nº 56.227.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

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



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

DISPOSICIÓN N° **6568**

Que a fojas 483 y 484 constan los informes técnicos favorables del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes, a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 1271/13.

5
Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. la nueva forma farmacéutica SPRAY NASAL para la especialidad medicinal denominada ZERODOL inscrita en el REM con el Certificado N° 56.227, autorizada por Disposición ANMAT N° 2240/11.

ARTICULO 2º.- Acéptanse los datos característicos para la nueva forma farmacéutica SPRAY NASAL según lo descrito en el Anexo de

l



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N°

6568

Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.227 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscribáse la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 6º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de

5
[Firma manuscrita]



2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

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

DISPOSICIÓN N° **6568**

Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente,
Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-018296-13-4

DISPOSICION N° **6568**

mb

[Handwritten signature]
[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6568** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.227 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. para la especialidad medicinal denominada ZERODOL / KETOROLACO TROMETAMINA, otorgada según Disposición N° 2240/11 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-019407-10-9.

Nombre Comercial: ZERODOL.

Genérico/s: KETOROLACO TROMETAMINA.

Forma Farmacéutica: SPRAY NASAL.

Clasificación ATC: M01AB15.

Indicaciones: Está indicado en pacientes adultos para el tratamiento a corto plazo (hasta 5 días) del dolor moderado a moderadamente grave que requiere analgesia en el nivel de opioides.

Concentración: KETOROLACO TROMETAMINA 15,750 g / 100 ml. Cada aplicación de 100 µl contiene 15,75 mg.



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: KETOROLACO TROMETAMINA 15,750 g / 100 ml.

Excipientes: Edetato sódico 0,107 g, Fosfato Monosódico 1,177 g,
Fosfato Disódico 1,070 g, Agua purificada c.s.p. 100,000 ml.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO ÁMBAR CON BOMBA
DOSIFICADORA.

Presentación: Envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos. Cada frasco
contiene 8 aplicaciones.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos.
Cada frasco contiene 8 aplicaciones.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Conservar el producto en heladera (2° C a 8°
C). No congelar. Desechar cada frasco 24 hs después de la primera
dosis, incluso si hay medicamento remanente

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: LABORATORIOS
BAGÓ S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: Calle 4 N° 1429 – Localidad
La Plata, Provincia de Buenos Aires y Anexo.



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

Laboratorio de control de calidad: Calle 455, entre calles 24 y 27, City Bell – Provincia de Buenos Aires.

Proyectos de rótulos de fojas 329, 439, 461, prospectos de fojas 330 a 350, 440 a 460, 462 a 482, corresponde desglosar las fojas 329, 330 a 350 respectivamente, las que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 56.227.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.227, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ^{12 SEP 2014}..... días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-018296-13-4

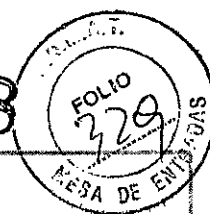
DISPOSICION Nº: **6568**

m.b.

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

ORIGINAL

6568



PROYECTO DE RÓTULO

Zerodol

**Ketorolaco Trometamina 15,75 mg / aplicación
Spray Nasal**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: 1 frasco con Spray Nasal.
Cada frasco contiene 8 aplicaciones.

FÓRMULA

Cada 100 ml de Spray Nasal contiene: Ketorolaco Trometamina (equivalente a 10,69 g de Ketorolaco) 15,75 g. Excipientes: Edetato Sódico, Fosfato Monosódico, Fosfato Disódico, Agua Purificada.

Posología: según prescripción médica.

**Conservar el producto en heladera (2 ° a 8 °C). No congelar.
Descartar cada frasco 24 horas después de la primera dosis, incluso si hay medicamento remanente.**

MANTER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 56.227

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

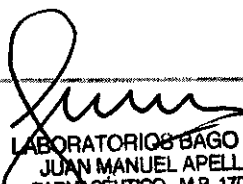
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

Nota: Los envases conteniendo 3 y 5 frascos con Spray Nasal, llevarán el mismo texto.

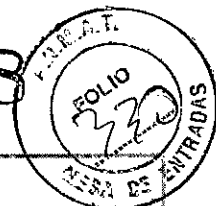
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRACIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11.892


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17016
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



PROYECTO DE PROSPECTO

Zerodol

Ketorolaco Trometamina 15,75 mg / aplicación

Spray Nasal

Cada frasco contiene 8 aplicaciones

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada 100 ml de Spray Nasal contiene: Ketorolaco Trometamina (equivalente a 10,69 g de Ketorolaco) 15,75 g. Excipientes: Edetato Sódico, Fosfato Monosódico, Fosfato Disódico, Agua Purificada.

Cada aplicación de 100 mcl contiene 15,75 mg de Ketorolaco Trometamina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: M01AB15.

INDICACIONES

Zerodol está indicado en pacientes adultos para el tratamiento a corto plazo (hasta 5 días) del dolor moderado a moderadamente grave que requiere analgesia en el nivel de opioides.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Zerodol contiene Ketorolaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroide, que es la mezcla racémica de las formas enantioméricas [-]S y [+]R, la forma S tiene actividad analgésica. Ketorolaco, el componente activo de Zerodol, tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Ketorolaco es un analgésico que inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), un componente inicial de la cascada de ácido araquidónico, lo que produce la reducción de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

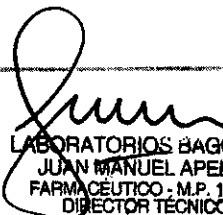
Ketorolaco no se une a los subtipos de receptor opiáceo (μ , κ , δ), pero una dosis de 30 mg de Ketorolaco intramuscular ha demostrado un efecto analgésico global equivalente al que se obtiene con 6 a 12 mg de morfina. Ketorolaco no posee propiedades sedantes o ansiolíticas y no tiene efecto sobre la motilidad intestinal.

Farmacocinética

Las vidas medias de Ketorolaco por las vías intranasal (I.N.) e intramuscular (I.M.) fueron similares. La biodisponibilidad de Ketorolaco por la vía de administración I.N. de una dosis de 31,5 mg fue de aproximadamente 60% en comparación con la administración IM (Tabla 1).

Tabla 1: parámetros farmacocinéticos de Ketorolaco después de la administración intramuscular (I.M.) e intranasal (I.N.)

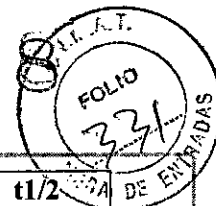
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRZCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



Ketorolaco	C _{máx} (DE) ng/ml	t _{máx} (rango) horas	ABC(0-inf) (DE) ng/h.ml	t _{1/2} (DE) horas
30 mg I.M. (1,0 ml de una solución de 30 mg/ml)	2382,2 (432,7)	0,75 (0,25-1,03)	11152,8 (4260,1)	4,80 (1,18)
31,5 mg I.N. (Zerodol) (2 x 100 mcl de una solución 15% p/p)	1805,8 (882,8)	0,75 (0,50-2,00)	7477,3 (3654,4)	5,24 (1,33)
15 mg I.M. (0,5 ml de una solución de 30 mg/ml)	1163,4 (279,9)	0,75 (0,25-1,50)	5196,3 (2076,7)	5,00 (1,72)

C_{máx} = concentración plasmática máxima; t_{máx} = tiempo en alcanzar la C_{máx}; ABC(0-inf) = área bajo la curva (concentración *versus* tiempo); t_{1/2} = vida media; DE = desviación estándar. Todos los valores son medias, excepto t_{máx}, en la cual se informan medianas.

Absorción

En un estudio en que Ketorolaco (31,5 mg I.N.) se administró a voluntarios sanos cuatro veces por día durante 5 días, los valores de C_{máx}, t_{máx} y ABC después de la dosis final fueron comparables a los obtenidos en el estudio de dosis única. La acumulación de Ketorolaco no se ha estudiado en poblaciones especiales, pacientes geriátricos, pediátricos, con insuficiencia renal o enfermedad hepática.

Distribución

La evaluación centelleográfica de la disposición farmacológica de Ketorolaco después de la administración intranasal, demostró que la mayor parte del Ketorolaco se depositó en la cavidad nasal y la faringe, con menos del 20% depositado en el esófago y el estómago y presencia despreciable en los pulmones (< 0,5%).

El volumen aparente de distribución de Ketorolaco después de la distribución completa fue aproximadamente de 13 litros. Este parámetro se determinó a partir de los datos de dosis única. Se ha demostrado que el racemato de Ketorolaco está altamente unido a las proteínas plasmáticas (99%). No obstante, concentraciones plasmáticas tan altas como 10 mcg/ml sólo ocuparán aproximadamente 5% de los sitios de unión a la albúmina. En consecuencia, la fracción no unida para cada enantiómero será constante en el rango terapéutico. Sin embargo, una disminución de la albúmina sérica producirá el aumento de las concentraciones de fármaco libre. Ketorolaco se excreta en la leche humana.

Metabolismo

Ketorolaco se metaboliza en gran medida en el hígado. Los productos metabólicos son formas hidroxiladas y conjugadas del fármaco original. Los metabolitos y una parte del fármaco sin modificar se excretan en la orina.

Excreción

La vía principal de eliminación de Ketorolaco y sus metabolitos es renal. Aproximadamente 92% de una dosis determinada se halla en la orina, aproximadamente 40% como metabolitos y 60% como Ketorolaco sin modificar. Aproximadamente 6% de una dosis se excreta en las heces. Un estudio de dosis única con 10 mg de Ketorolaco (n = 9) demostró que el enantiómero S se depura aproximadamente dos veces más rápido que el enantiómero R y que la depuración fue independiente de la vía de administración. Esto significa que la relación de concentraciones plasmáticas S/R disminuye con el tiempo después de cada dosis. Existe poca o ninguna inversión de la forma R a S en los seres humanos.

La vida media del enantiómero S de Ketorolaco fue de aproximadamente 2,5 horas (DE ± 0,4) en comparación con 5 horas (DE ± 1,7) para el enantiómero R. En otros estudios, se ha informado que la vida media para el racemato se halla dentro del rango de 5 a 6 horas.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRZCIUK
FARM. CÉUTICA
M.B. 11.832

Juan
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

Poblaciones especiales**Interacciones medicamentosas**

Se realizó un estudio en sujetos con rinitis alérgica sintomática para evaluar los efectos de los productos de spray nasal comúnmente usados, clorhidrato de oximetazolina y propionato de fluticasona, en la farmacocinética de Ketorolaco I.N.. Los sujetos recibieron una dosis única de spray nasal de oximetazolina seguida por una dosis única (31,5 mg) de Ketorolaco I.N. 30 minutos más tarde. Los sujetos también recibieron spray nasal de fluticasona (200 mcg repartidos en dos aplicaciones de 50 mcg en cada fosa nasal) durante siete días, con una dosis única (31,5 mg) de Ketorolaco I.N. en el 7mo. día. La administración de estos productos I.N. comunes no tuvo efecto de significación clínica sobre la velocidad o grado de absorción de Ketorolaco. Además, la comparación de la farmacocinética de Ketorolaco I.N. en los sujetos con rinitis alérgica con los datos de un estudio previo en sujetos sanos no mostró diferencias que puedan ser de consecuencia clínica para la eficacia o seguridad de Ketorolaco I.N..

Pacientes geriátricos

Se realizó un estudio de dosis única para comparar la farmacocinética de Ketorolaco I.N. (31,5 mg) en sujetos ≥ 65 años con la farmacocinética en sujetos < 65 años. La exposición al Ketorolaco aumentó en 23% para la población ≥ 65 años en comparación con los sujetos < 65 años. Se observaron concentraciones pico de 2028 y 1840 ng/ml en las poblaciones de edad avanzada y adultos no mayores, respectivamente, a 0,75 hora después de la administración. En la población de edad avanzada se observó una vida media terminal más larga que en los adultos no mayores (4,5 versus 3,3 horas, respectivamente).

Insuficiencia renal

Sobre la base de los datos de dosis única solamente, la vida media promedio de Ketorolaco en los pacientes con deterioro renal está entre 6 y 19 horas, y es dependiente del grado de deterioro. No existe correlación entre depuración de creatinina y depuración total de Ketorolaco en las poblaciones de edad avanzada y con deterioro renal ($r = 0,5$).

En los pacientes con enfermedad renal el ABC(0-inf) de cada enantiómero aumentó en aproximadamente 100% en comparación con los voluntarios sanos. El volumen de distribución se duplica para el enantiómero S y aumenta en 1/5 para el enantiómero R. El aumento del volumen de distribución de Ketorolaco implica un aumento en la fracción no unida. La relación de ABC(0-inf) de los enantiómeros de Ketorolaco en sujetos sanos y pacientes permaneció similar, lo que indica que no hubo excreción selectiva del enantiómero en los pacientes en comparación con los sujetos sanos.

Insuficiencia hepática

No hubo diferencia significativa en las estimaciones de vida media, ABC(0-inf) y $C_{m\acute{a}x}$ en 7 pacientes con enfermedad hepática en comparación con los voluntarios sanos.

Grupos etarios

No se han identificado diferencias farmacocinéticas entre diferentes grupos etarios.

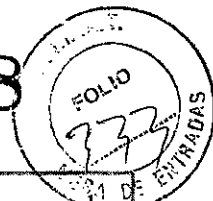
POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**Limitaciones de uso**

La duración total de uso de **Zerodol** Spray Nasal solo o en forma secuencial con otras formulaciones de Ketorolaco (I.M. / I.V. u oral) no debe exceder los 5 días debido al potencial para aumentar la frecuencia y gravedad de las 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 tratamiento con **Zerodol**.

No se debe usar **Zerodol** Spray Nasal en forma concomitante con otras formulaciones de Ketorolaco u otros AINE.

ORIGINAL

6568



No se ha demostrado que **Zerodol** sea seguro y efectivo en pacientes pediátricos menores de 17 años.

Pacientes adultos < 65 años

La dosis recomendada es 31,5 mg de Ketorolaco Trometamina (una aplicación en cada fosa nasal) cada 6 a 8 horas. La dosis diaria máxima es 126 mg (cuatro dosis).

Dosis reducidas para poblaciones especiales

En pacientes de mayores de 65 años, pacientes con deterioro de la función renal y pacientes adultos que pesan menos de 50 kg, la dosis recomendada es 15,75 mg Ketorolaco Trometamina (una aplicación de 15,75 mg en una fosa nasal sola) cada 6 a 8 horas. La dosis diaria máxima es 63 mg (cuatro dosis) de Ketorolaco Trometamina.

Descarte del frasco de Zerodol usado después de 24 horas

No se debe usar ningún frasco de **Zerodol** durante más de 24 horas, luego de administrada la primera dosis, debiendo descartarse cualquier remanente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a Ketorolaco o a otro componente de la formulación.
- Pacientes con enfermedad ulcerosa péptica activa. Pacientes con sangrado o perforación gastrointestinal reciente. Pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o sangrado gastrointestinal.
- Pacientes con antecedentes de asma, urticaria, u otras reacciones alérgicas después de la toma de aspirina u otros AINE.
- Uso como analgésico profiláctico antes de cualquier cirugía mayor.
- Uso durante el período perioperatorio en el marco de la cirugía de *by-pass* de arterias coronarias (CABG).
- Pacientes con enfermedad renal avanzada o pacientes en riesgo de insuficiencia renal debido a la reducción del volumen.
- Uso en trabajo de parto y parto. A través de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, el Ketorolaco puede afectar la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando el riesgo de hemorragia uterina.
- Uso durante la lactancia, a causa de los potenciales efectos adversos de los fármacos inhibidores de prostaglandinas en los neonatos.
- Pacientes con sangrado cerebrovascular sospechado o confirmado, diátesis hemorrágica, hemostasia incompleta, o a aquellos en los que la hemostasia es crítica.
- Hipersensibilidad conocida a la aspirina o a otros AINE.
- Hipersensibilidad conocida al ácido etilendiamino tetraacético (EDTA).
- Uso concomitante con probenecid o con pentoxifilina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES


Limitaciones de uso


La duración total del uso de **Zerodol Spray Nasal** solo o en forma secuencial con otras formas de Ketorolaco no debe superar los 5 días. **Zerodol Spray Nasal** no se debe usar en forma concomitante con otras formas de Ketorolaco u otro AINE (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Riesgo de ulceración, sangrado y perforación gastrointestinal

Zerodol está contraindicado en los pacientes con úlceras pépticas y/o sangrado digestivo previamente documentados (ver "CONTRAINDICACIONES"). Ketorolaco puede causar eventos adversos gastrointestinales serios que incluyen sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos

4

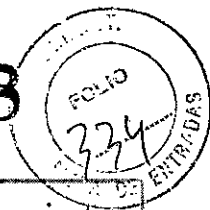

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M# 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



serios pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con Ketorolaco.

Sólo uno de cinco pacientes que desarrolla eventos adversos gastrointestinales superiores serios en la terapia con AINE es sintomático. Los problemas gastrointestinales superiores menores, por ejemplo dispepsia, son comunes y también pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia con AINE. La incidencia y gravedad de las complicaciones gastrointestinales se incrementa con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con Ketorolaco. Inclusive, la terapia a corto plazo no está exenta de riesgo. Además de la historia previa de enfermedad ulcerosa, otros factores que aumentan el riesgo para el sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE son el uso concomitante de corticoides o anticoagulantes orales, la terapia prolongada con AINE, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado general. La mayor parte de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales son en pacientes de edad avanzada o debilitados, por lo tanto, se debe tener especial cuidado en el tratamiento de esta población.

Para minimizar el potencial riesgo de un evento gastrointestinal adverso, se debe usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración y sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINE e iniciar inmediatamente una evaluación y tratamiento adicional si se sospecha un evento adverso gastrointestinal serio. Esto debe incluir la discontinuación de **Zerodol** hasta que se descarte un evento adverso gastrointestinal serio.

Se debe tener mayor precaución cuando se administra **Zerodol** a los pacientes con antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que su afección se puede agravar.

Efectos hematológicos

Debido a que las prostaglandinas cumplen un papel importante en la hemostasia y que los AINE afectan también la agregación plaquetaria, se debe tener precaución con el uso de Ketorolaco en pacientes que presentan trastornos de coagulación. Los efectos de los AINE diferentes de aspirina sobre la agregación plaquetaria son reversibles. Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes (por ejemplo, derivados de heparina o dicumarínicos) tienen un riesgo aumentado de complicaciones de sangrado si reciben Ketorolaco en forma simultánea; por lo tanto, la terapia concomitante se debe administrar solo con extrema precaución.

En los ensayos clínicos, los eventos adversos serios relacionados con sangrados fueron más comunes en los pacientes tratados con Ketorolaco que con placebo. En los ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización, la administración I.V. e I.M. de Ketorolaco se asoció con hematomas posoperatorios y otros signos de sangrado de las heridas en el uso perioperatorio. En consecuencia, **Zerodol** se debe usar con precaución en el escenario posoperatorio cuando la hemostasia es crítica.

Algunas veces se observa anemia en los pacientes que reciben AINE. Esto puede deberse a la retención de líquidos, a la pérdida de sangre por el tubo digestivo, oculta o macroscópica, o a un efecto descrito en forma incompleta sobre la eritropoyesis. No se debe usar **Zerodol** en pacientes en los que la hemostasia es crítica (ver "CONTRAINDICACIONES").

Efectos renales

Ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. Los pacientes con *clearance* de creatinina reducido presentarán disminución de la depuración del fármaco. **Zerodol** está contraindicado en los pacientes con deterioro renal avanzado (ver "CONTRAINDICACIONES").

En los pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensador en el

mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede causar la reducción, AS dependiente de la dosis, de la formación de prostaglandinas y el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. La disminución del volumen intravascular, como cuando la ingesta oral es baja, aumenta el riesgo de toxicidad renal por AINE. En consecuencia, los pacientes tratados con **Zerodol** se deben hidratar adecuadamente. La discontinuación de la terapia con AINE usualmente es seguida por la recuperación del estado previo al tratamiento.

Zerodol se debe usar con precaución en pacientes con función renal deteriorada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los de edad avanzada. Se deben evaluar los riesgos y beneficios antes de dar **Zerodol** a estos pacientes, y seguirlos detenidamente durante la terapia con **Zerodol**. La administración a largo plazo de AINE se ha asociado a necrosis papilar renal y otro daño renal tal como nefritis intersticial o síndrome nefrótico.

Reacciones anafilactoides

Como sucede con otros AINE, se pueden producir reacciones anafilactoides en pacientes con o sin antecedentes de reacciones alérgicas a la aspirina o AINE y en pacientes sin exposición previa conocida al Ketorolaco. **Zerodol** se debe discontinuar inmediatamente en los pacientes con reacciones alérgicas. **Zerodol** no se debe administrar a los pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o que exhiben broncoespasmo grave, potencialmente fatal después de la toma de aspirina u otros AINE (ver "CONTRAINDICACIONES").

Efectos cardiovasculares

Eventos trombóticos cardiovasculares

Los ensayos clínicos de varios AINE selectivos y no selectivos de COX2 de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Todos los AINE, selectivos y no selectivos de COX2 pueden tener un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular pueden tener mayor riesgo. Para minimizar el riesgo potencial para un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, debe usarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta al desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de los eventos cardiovasculares serios y de los pasos que se deben tomar si se producen. No existe evidencia consistente de que el uso concomitante de aspirina reduce el aumento de riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios asociados con el uso de AINE. Dos ensayos clínicos grandes controlados de un AINE selectivo de COX2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de CABG hallaron un aumento de la incidencia de infarto miocárdico y accidente cerebrovascular (ver "CONTRAINDICACIONES").

Hipertensión arterial

Los AINE pueden llevar al inicio de hipertensión arterial nueva o empeoramiento de la hipertensión arterial pre-existente, cualquiera de las cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener respuesta alterada a estas terapias cuando toman un AINE simultáneamente (ver "Interacciones medicamentosas").

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

Se han informado retención de líquidos y electrolitos, edema, oliguria y elevaciones de la urea y creatinina en suero en ensayos clínicos con Ketorolaco. Por lo tanto, en pacientes con

01/11/11

6568



descompensación cardíaca o afecciones similares se debe usar **Zerodol** con suma precaución.

Reacciones cutáneas

Los AINE, incluyendo Ketorolaco, pueden causar eventos adversos cutáneos serios como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden ocurrir sin aviso previo. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias, y discontinuar el uso del fármaco ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad (ver "CONTRAINDICACIONES").

Embarazo

A partir de las 30 semanas de gestación, **Zerodol** puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada debido a un aumento de riesgo del cierre prematuro del conducto arterioso. Si se usa **Zerodol** durante o después de la semana 30 de gestación, se debe informar al paciente del riesgo potencial para el feto (ver "Uso en poblaciones específicas").

Efectos hepáticos

Se debe usar **Zerodol** con precaución en pacientes con función hepática alterada o antecedentes de enfermedad hepática. Las elevaciones del valor normal de una o más pruebas hepáticas pueden aparecer en hasta 15% de pacientes que toman AINE, incluyendo Ketorolaco. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin modificar o ser pasajeras con la continuación de la terapia. Se han informado elevaciones marcadas de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), aproximadamente tres o más veces el límite superior normal, en aproximadamente 1% de los pacientes en ensayos clínicos con AINE. Además, se han informado casos raros de reacciones hepáticas graves, que incluyen ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultados fatales.

Se deben evaluar los pacientes con síntomas y/o signos que sugieren disfunción hepática, o en los que se ha producido una prueba hepática anormal, para determinar la evidencia del desarrollo de una reacción hepática más grave durante el tratamiento con **Zerodol**. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia, erupción, etc.) se debe discontinuar **Zerodol**.

Inflamación y fiebre

La actividad farmacológica de **Zerodol** en la reducción de inflamación y fiebre puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en la detección de infecciones.

Asma pre-existente

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en los pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo grave que puede ser fatal. Debido a que se ha informado reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre aspirina y otros AINE en pacientes sensibles a la aspirina, no se debe administrar **Zerodol** a los pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina, y se debe usar con precaución en pacientes con asma pre-existente (ver "CONTRAINDICACIONES").

Exposición ocular

Se debe evitar el contacto de **Zerodol** con los ojos. Si se produce contacto ocular, se debe lavar los ojos con agua o solución salina, y consultar a un médico si la irritación persiste durante más de una hora.

Abuso y dependencia de fármacos

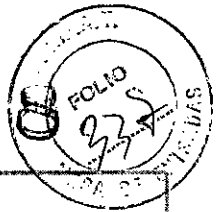
Ketorolaco no se une a los receptores opiáceos. Un estudio para evaluar el potencial sedante y adictivo de Ketorolaco en voluntarios no mostró síntomas de abstinencia después del cese de

7

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADIN M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MR 11 832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud



la administración de Ketorolaco 30 mg I.M. 4 veces por día durante 5 días.

Interacciones medicamentosas

Ketorolaco está altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas (promedio de 99,2%). No existe evidencia en estudios en animales o humanos de que Ketorolaco induce o inhibe las enzimas hepáticas capaces de metabolizarlo, u otros fármacos.

Anticoagulantes orales, digoxina, salicilato y heparina

La unión in vitro de anticoagulantes orales a las proteínas del plasma sólo es ligeramente reducida por Ketorolaco (control 99,5% versus 99,3%) cuando las concentraciones plasmáticas de Ketorolaco alcanzan 5 a 10 mcg/ml. Ketorolaco no altera la unión a proteínas de digoxina. Los estudios in vitro indican que, a las concentraciones terapéuticas de salicilato (300 mcg/ml), la unión de Ketorolaco se redujo de aproximadamente 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial de dos veces los niveles plasmáticos de Ketorolaco no unido. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, anticoagulantes orales, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína, y tolbutamida no alteraron la unión a proteínas plasmáticas de Ketorolaco.

Los efectos de anticoagulantes orales y AINE, en general, sobre el sangrado gastrointestinal son sinérgicos, de modo que al utilizar ambos fármacos juntos existe un riesgo de sangrado gastrointestinal serio mayor que al consumir cualquier fármaco por separado.

Aspirina

Cuando Ketorolaco se administra con aspirina, su unión a las proteínas plasmáticas se reduce, si bien no se altera la depuración de Ketorolaco libre. Se desconoce la significancia clínica de esta interacción; sin embargo, como sucede con otros AINE, generalmente no se recomienda la administración concomitante de **Zerodol** y aspirina debido al potencial aumento de efectos adversos.

Diuréticos

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que Ketorolaco puede reducir el efecto natriurético de la furosemda y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal. Durante la terapia concomitante con **Zerodol**, se debe observar detenidamente al paciente para detectar signos de insuficiencia renal (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES"), así como para asegurar la eficacia diurética.

Probenecid

La administración oral concomitante de Ketorolaco y probenecid dió como resultado la disminución del *clearance* de creatinina y el volumen de distribución de Ketorolaco y aumentos significativos de los niveles plasmáticos de Ketorolaco (el ABC total aumentó aproximadamente tres veces desde 5,4 a 17,8 mcg/h.ml), y la vida media terminal aumentó aproximadamente dos veces, de 6,6 a 15,1 horas. En consecuencia, el uso concomitante de **Zerodol** y probenecid está contraindicado.

Litio

Los AINE han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción de la depuración renal de litio. La concentración media mínima de litio aumentó 15%, y la depuración renal disminuyó en aproximadamente 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal por los AINE. En consecuencia, cuando se administran **Zerodol** y litio en forma concomitante, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha informado que los AINE inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñón de conejo. Esto puede indicar que pueden aumentar la toxicidad del

ORIGINAL

656



metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administra **Zerodol** en forma concomitante con metotrexato.

Inhibidores de ECA / Antagonistas del receptor de angiotensina II

El uso concomitante de los inhibidores de ECA y/o antagonistas del receptor de angiotensina II puede aumentar el riesgo de deterioro renal, en particular en pacientes con volumen reducido. Los informes sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de ECA y/o antagonistas del receptor de angiotensina II. Se debe considerar esta interacción en los pacientes que toman **Zerodol** en forma concomitante con inhibidores de ECA y/o antagonistas del receptor de angiotensina II.

Fármacos antiépilépticos

Se han informado casos esporádicos de convulsiones durante el uso concomitante de Ketorolaco y fármacos antiépilépticos (fenitoína, carbamazepina).

Fármacos psicoactivos

Se han informado alucinaciones cuando se usó Ketorolaco en pacientes que toman fármacos psicoactivos (fluoxetina, alprazolam).

Pentoxifilina

Cuando se administra Ketorolaco en forma concomitante con pentoxifilina, existe una tendencia aumentada al sangrado. En consecuencia, el uso concomitante de **Zerodol** y pentoxifilina está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES").

Relajantes musculares no despolarizantes

En la experiencia posterior a la comercialización ha habido informes de una posible interacción entre Ketorolaco y relajantes musculares no despolarizantes que produjeron apnea. El uso concomitante de Ketorolaco con relajantes musculares no se ha estudiado formalmente.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Existe un aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal cuando ISRS se combinan con los AINE. Se debe tener precaución cuando **Zerodol** se administra en forma concomitante con ISRS.

Fluticasona

La velocidad y grado de absorción de Ketorolaco a partir la administración de **Zerodol** (31,5 mg de dosis) se evaluaron en sujetos con rinitis alérgica antes y después de la administración de una dosis diaria única de 200 mcg (2 aplicaciones x 50 mcg en cada fosa nasal) de spray nasal de propionato de fluticasona durante 7 días consecutivos. No hubo efecto sobre las características farmacocinéticas de **Zerodol** que se pueda considerar clínicamente significativo.

Oximetazolina

La velocidad y grado de absorción de Ketorolaco a partir de la administración de **Zerodol** se evaluaron en sujetos con rinitis alérgica antes y 30 minutos después de una dosis única (3 aplicaciones en cada fosa nasal) de spray nasal de clorhidrato de oximetazolina. No hubo efecto sobre las características farmacocinéticas de **Zerodol** que se pueda considerar clínicamente significativo.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Un estudio de 18 meses en ratones con dosis orales de Ketorolaco a razón de 2 mg/kg/día, aproximadamente 1,5 veces la exposición sistémica humana a la dosis I.N. máxima recomendada de 31,5 mg cuatro veces por día, sobre la base de un ABC y un estudio de 24 meses en ratas a 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces el ABC humano) no mostró evidencia de tumorigenicidad.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MAR 11 832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



Mutagénesis

Ketorolaco no fue mutagénico en la prueba de Ames, síntesis y reparación de ADN no planificada o en ensayos de mutación directa. Ketorolaco no causó ruptura cromosómica en el ensayo de micronúcleo en ratón *in vivo*. A 1590 mcg/ml y a concentraciones más altas, Ketorolaco aumentó la incidencia de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino.

Deterioro de la fertilidad

El deterioro de la fertilidad no se produjo en ratas machos o hembras a dosis orales de 9 mg/kg (aproximadamente 1,5 veces el ABC humana) y 16 mg/kg (aproximadamente 2,7 veces el ABC humana) de Ketorolaco, respectivamente.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Efectos teratogénicos: embarazo categoría C antes de 30 semanas de gestación; categoría D a partir de las 30 semanas de gestación.

Zerodol puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos en humanos demuestran que el uso de AINE durante o después de las 30 semanas de gestación aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso. Si se usa **Zerodol** durante o después de las 30 semanas de gestación, se debe informar del riesgo potencial para el feto. No existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Antes de la semana 30 de gestación, **Zerodol** se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se han realizado estudios de reproducción durante la organogénesis usando dosis diarias orales de Ketorolaco a razón de 3,6 mg/kg (0,6 veces la exposición sistémica humana a la dosis I.N. máxima recomendada de 31,5 mg cuatro veces por día, sobre la base del ABC en conejos y a 10 mg/kg (1,7 veces el ABC humano)) en ratas. Estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad u otros resultados de desarrollo adversos. Sin embargo, debido a que la administración de dosis en animales fue limitada por la toxicidad materna, estos estudios no evalúan adecuadamente el potencial de Ketorolaco de causar resultados de desarrollo adversos en los seres humanos.

Trabajo de parto y parto

Los efectos de **Zerodol** sobre el trabajo de parto y parto en las mujeres embarazadas son desconocidos. En los estudios en ratas, la exposición materna a los AINE, al igual que con otros fármacos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandinas, aumentó la incidencia de distocia y retrasó la parición o disminuyó la supervivencia de las crías.

Lactancia

Ketorolaco se excreta en la leche humana. Diez madres en período de lactancia recibieron 10 mg de Ketorolaco oral, cuatro veces por día, durante dos días. En cuatro mujeres, el Ketorolaco fue indetectable en la leche (límite del ensayo 5 ng/ml). En las seis mujeres restantes, las concentraciones de Ketorolaco en leche variaron de 5,2 a 7,9 ng/ml. Sobre la base de estas concentraciones, la dosis máxima diaria estimada para el lactante a partir de la leche materna es de 1,185 mcg/kg/día. Se debe tener precaución al administrar **Zerodol** a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Ketorolaco en los pacientes pediátricos menores de 17 años no se ha establecido.

Uso geriátrico (≥ 65 años)

Se debe tener precaución cuando se trata a las personas de edad avanzada (mayores de 65 años) con **Zerodol**. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11 83

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



de Zerodol y otras opciones de tratamiento antes de decidir el uso de Zerodol. Utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo compatible con los objetivos de tratamiento de cada paciente (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Después de observar la respuesta a la terapia inicial con Zerodol, ajustar posteriormente la dosis y la frecuencia para adecuarse a las necesidades individuales del paciente.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Un estudio clínico de dosis única de Ketorolaco I.M. no mostró efectos adversos significativos sobre las mediciones psicomotoras, que incluyen el tiempo de reacción, habilidades de manejo computarizado, ataxia y sedación.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del prospecto:

- efectos gastrointestinales,
- hemorragia,
- efectos renales,
- reacciones anafilactoides,
- eventos trombóticos cardiovasculares,
- hipertensión,
- insuficiencia cardíaca congestiva y edema,
- reacciones cutáneas serias,
- efectos hepáticos.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia se relacionaron con los síntomas locales, es decir, malestar o irritación nasal. Estas reacciones generalmente fueron de carácter leve y pasajero.

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comunes que llevan a la discontinuación prematura fueron malestar nasal o dolor nasal (rinalgia).

Los datos que se describen a continuación (Tabla 2) reflejan la exposición a Ketorolaco (31,5 mg, tres o cuatro veces por día durante 5 días) en pacientes enrolados en estudios de eficacia controlados con placebo de dolor agudo después de cirugía mayor.

Tabla 2. Pacientes posoperatorios con reacciones adversas observadas con un índice de 2% o más y al menos dos veces la incidencia del grupo placebo.

	Ketorolaco (n = 455)	Placebo (n = 245)
Malestar nasal	15%	2%
Rinalgia	13%	< 1%
Aumento de producción de lágrimas	5%	0%
Irritación en la garganta	4%	< 1%
Oliguria	3%	1%
Erupción	3%	< 1%
Bradycardia	2%	< 1%
Disminución de la diuresis	2%	< 1%
Aumento de ALT y/o AST	2%	1%
Hipertensión	2%	1%
Rinitis	2%	< 1%

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. BRZCHIK
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



En ensayos clínicos controlados en cirugía mayor, siete pacientes (1,5%) tratados con Ketorolaco experimentaron eventos adversos serios de sangrado (4 pacientes) o hematoma en el sitio de operación (3 pacientes) *versus* un paciente (0,4%) tratado con placebo (hematoma).

Reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos con otras dosificaciones de Ketorolaco u otros AINE

Los índices de reacciones adversas aumentan con las dosis más altas de Ketorolaco. Es necesario permanecer alerta por las complicaciones graves del tratamiento con Ketorolaco, tales como ulceración, sangrado y perforación gastrointestinal, sangrado posoperatorio, insuficiencia renal aguda, reacciones anafilácticas y anafilactoides e insuficiencia hepática.

En pacientes que toman Ketorolaco u otros AINE en los ensayos clínicos, las experiencias adversas informadas con más frecuencia en aproximadamente 1% a 10% de los pacientes son: dolor abdominal, constipación / diarrea, dispepsia, flatulencia, sensación de saciedad, úlceras gástrica / duodenal, sangrado macroscópico / perforación, acidez, náuseas (incidencia mayor al 10%), estomatitis, vómitos, función renal anormal, anemia, mareos, somnolencia, edema, enzimas hepáticas elevadas, cefalea (incidencia mayor al 10%), hipertensión, aumento del tiempo de sangrado, prurito, púrpura, erupción, *tinnitus*, sudoración.

Las experiencias adversas adicionales informadas ocasionalmente (< 1% en pacientes que toman Ketorolaco u otros AINE en ensayos clínicos) incluyen:

Organismo en general: fiebre, infección, sepsis.

Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, taquicardia, síncope.

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

Sistema hemolinfático: equimosis, eosinofilia, epistaxis, leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas y nutricionales: cambio de peso.

Sistema nervioso: sueños anormales, pensamiento anormal, ansiedad, astenia, confusión, depresión, euforia, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, hiperquinesis, incapacidad para concentrarse, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, estupor, temblores, vértigo, malestar.

Respiratorias: asma, disnea, edema pulmonar, rinitis.

Órganos de los sentidos: disgeusia, visión anormal, visión borrosa, pérdida de la audición.

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

Reacciones adversas observadas en poscomercialización con otras dosificaciones de Ketorolaco u otros AINE

Organismo en general: angioedema, muerte, reacciones de hipersensibilidad tales como anafilaxis, reacciones anafilactoides, edema de laringe, edema de lengua, mialgia.

Cardiovasculares: arritmia, bradicardia, dolor torácico, rubor, hipotensión, infarto de miocardio, vasculitis.

Dermatológicas: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Lyell, reacciones ampollares, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

Sistema hemolinfático: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía, pancitopenia, hemorragia de herida quirúrgica.

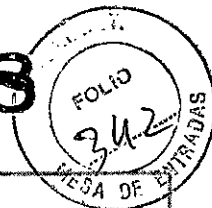
Metabólicas y nutricionales: hiperglucemia, hiperpotasemia, hiponatremia.

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

Respiratorias: broncoespasmo, depresión respiratoria, neumonía.

ORIGINAL

6568



Órganos de los sentidos: conjuntivitis.

Urogenitales: dolor en el costado con o sin hematuria y/o azoemia, síndrome urémico hemolítico.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido ninguna experiencia con la sobredosis de Ketorolaco I.N.. En estudios controlados de sobredosis con inyección I.M. de Ketorolaco, las dosis diarias de 360 mg administradas durante cinco días (aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima de **Zerodol**) causaron dolor abdominal y úlceras pépticas, que mejoraron después de la discontinuación de la administración. Las sobredosis únicas de Ketorolaco se han asociado en forma diversa con dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlceras pépticas y/o gastritis erosiva y disfunción renal.

Síntomas y signos

Los síntomas después de la sobredosis aguda de AINE usualmente se limitan a letargo, mareos, náuseas, vómitos, y dolor epigástrico, que son generalmente reversibles con tratamiento de soporte. Se puede producir sangrado gastrointestinal. Pueden ocurrir hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero son raros.

Tratamiento

Se debe manejar a los pacientes usando tratamiento sintomático y de soporte después de una sobredosis de AINE. No existen antídotos específicos. El carbón activado (60 g a 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) se puede indicar en pacientes observados dentro de 4 horas de ingestión o después de una sobredosis oral grande (5 a 10 veces la dosis usual). La diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis o hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a las proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos con Spray Nasal.

Conservar el producto en heladera (2 ° a 8 °C). No congelar.

Descartar cada frasco 24 horas después de la primera dosis, incluso si hay medicamento remanente.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ZERODOL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 56.227.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MAR 11 837

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568




LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

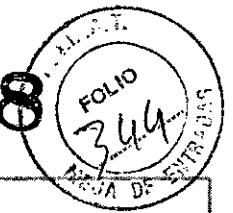
~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17016
DIRECTOR TÉCNICO

 **Bagó**
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Zerodol

Ketorolaco Trometamina 15,75 mg / aplicación

Spray Nasal

Cada frasco contiene 8 aplicaciones

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. QUÉ ES ZERODOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ZERODOL
3. CÓMO USAR ZERODOL
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE ZERODOL
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1 QUÉ ES ZERODOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zerodol es un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE) que se utiliza para tratar el dolor moderado a moderadamente grave por no más de 5 días.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ZERODOL

Los AINE se pueden asociar con un moderado aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (infarto de miocardio) o cerebrales (accidente cerebrovascular). Dicho riesgo es más probable que ocurra cuando se emplean dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado.

Si usted tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales, o piensa que podría tener riesgo para sufrir estas patologías (por ejemplo, tiene la presión arterial alta, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico.

Asimismo este tipo de medicamentos puede producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o presión arterial elevada (hipertensión arterial).

No use Zerodol:

- si ha tenido crisis asmáticas (dificultad para respirar), rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal), urticaria (reacción alérgica en la piel con picazón), edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua o garganta que produce dificultad para respirar) u otras

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MAR 11 832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO; M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias que tengan una acción similar (por ejemplo: aspirina, ibuprofeno u otros AINE).

- si está cursando un embarazo de 30 o más semanas.
- si está amamantando a su bebé.
- si sufre de una enfermedad de los riñones que afectan la función de los mismos.
- si padece actualmente o tiene antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno o presenta pérdida de sangre en algún lugar del tubo digestivo (por ejemplo, si vomita sangre, presenta materia fecal negra o presenta diarrea con sangre).
- si tiene tendencia a las hemorragias, trastornos de la coagulación o hemorragia cerebral (sangrado en el cerebro).
- si está tomando anticoagulantes (medicamentos utilizados para fluidificar la sangre). Si es necesario utilizar simultáneamente medicamentos anticoagulantes, el médico realizará pruebas para la coagulación sanguínea.
- como analgésico de prevención antes o durante una intervención quirúrgica, dado el riesgo de sangrado.
- para tratar el dolor inmediatamente antes o después de someterse a una cirugía sobre las arterias del corazón.

Tenga especial cuidado con Zerodol:

- si usted experimenta dolor gastrointestinal por irritación, ulceración o perforación y/o sangrado rectal o en el vómito. En este caso deberá interrumpir de inmediato el tratamiento y comunicarlo a su médico inmediatamente.
- si usted es mayor de 65 años o está debilitado, se deberán extremar las precauciones y utilizar la dosis menor que le sea eficaz.
- si usted toma medicamentos que incrementen el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticosteroides, antidepressivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina o un medicamento llamado pentoxifilina.
- si usted padece enfermedad del riñón, su médico puede considerar necesario realizar ciertas pruebas durante el tratamiento con este medicamento.
- **Zerodol** puede producir retención de líquidos, tenga especial cuidado si usted padece descompensación cardíaca o hipertensión arterial.
- si usted está bajo tratamiento con anticoagulantes (heparina o los medicamentos llamados dicumarínicos).
- si usted experimenta algunos síntomas de mal funcionamiento de su hígado como picazón generalizada, importante decaimiento o coloración amarillenta de piel y ojos durante el tratamiento, deberá suspender el tratamiento inmediatamente y comunicarlo a su médico lo antes posible.
- si usted experimenta enrojecimiento cutáneo, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad o de reacción anafiláctica (reacción alérgica grave) deberá interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.
- si padece de pólipos nasales (masa en forma de saco formada por la mucosa nasal), angioedema (ronchas e hinchazón en la cara, lengua o manos) o broncoespasmo (dificultad para respirar).

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

2

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.P. 11832

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6568



Uso de Zerodol con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No se recomienda utilizar **Zerodol** junto con:

- otros AINE (incluyendo aspirina),
- anticoagulantes (acenocumarol o heparina),
- antiagregantes plaquetarios (como aspirina, ticlopidina o clopidogrel),
- pentoxifilina,
- probenecid,
- sales de litio.

Tenga especial precaución si está siendo tratado con alguno de los siguientes medicamentos:

- corticoesteroides,
- antidepresivos,
- metotrexato,
- antihipertensivos o furosemida (un diurético, utilizado para aumentar la eliminación de orina).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, el uso de AINE (a las 30 semanas de embarazo o pasado ese lapso de tiempo) puede dañar al bebé, por lo que no debe utilizarse en dicho período.

Si usted está amamantando, una cierta cantidad de **Zerodol** puede pasar a la leche materna, por lo tanto, no lo utilice y consulte a su médico.

3. CÓMO USAR ZERODOL

El médico le ha indicado **Zerodol** para tratar el dolor. Es importante que utilice **Zerodol** sólo como le indicó el médico. No utilice **Zerodol** durante más de 5 días seguidos. Si aún siente dolor luego de 5 días, consulte al médico.

Zerodol contiene Ketorolaco, un potente AINE que reduce la inflamación y el dolor. Al igual que ocurre con otros medicamentos para el dolor, es importante que beba mucho líquido mientras está tomando **Zerodol**.

Cada envase de **Zerodol** contiene el suministro para 1 día de medicación para el dolor.

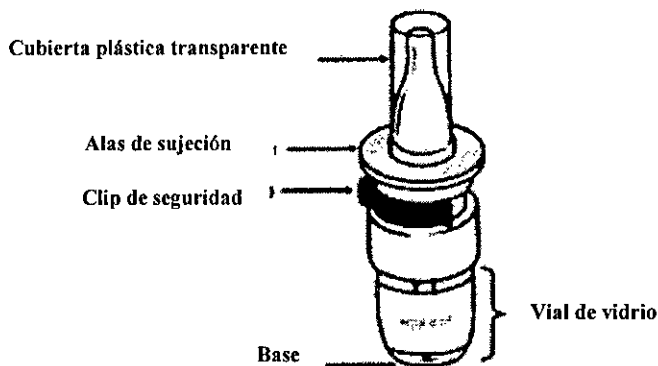
Deseche cada envase de **Zerodol** dentro de las 24 horas de haber utilizado la primera dosis, aun cuando el envase contenga medicación que no se ha utilizado.

Por favor, lea atentamente este folleto antes de comenzar a usar el medicamento. Es importante que utilice **Zerodol** correctamente para alcanzar los resultados deseados.

Siempre siga las instrucciones del médico sobre la frecuencia de uso de **Zerodol**. El médico le dirá cuántas aplicaciones debe utilizar cada vez que utilice **Zerodol**. Estas instrucciones le brindarán información sobre cómo utilizar el envase de spray.

Algunos pacientes sienten molestia o irritación en la nariz cuando utilizan **Zerodol**. En general, esto sólo dura unos minutos y no empeora al utilizar **Zerodol** nuevamente. Algunas personas perciben una sensación breve en la garganta. Si esto ocurre, puede beber un sorbo de agua luego de utilizar **Zerodol**.

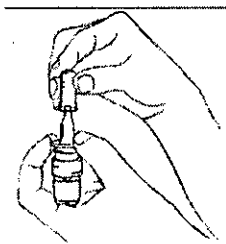
Componentes del envase de **Zerodol**:



Modo de administración

1. Primero, tome las alas de sujeción con los dedos (véase la Figura 1) y quite la cubierta plástica transparente con la otra mano, luego quite el clip plástico de seguridad. Conserve la cubierta plástica transparente, puede desechar el clip plástico de seguridad.

Figura 1



2. Antes de utilizar el envase por PRIMERA VEZ, debe activar la bomba. Para activar la bomba, sostenga el envase alejado de usted a la distancia que le permita el brazo, apoye los dedos índice y mayor en la parte superior de las alas de sujeción y el pulgar sobre la base (véase la Figura 2).

Presione uniformemente hacia abajo y suelte la bomba 5 veces. Nota: tal vez no vea el spray las primeras veces que presione hacia abajo.

El envase ahora está listo para utilizarlo. No hay que volver a activar otra vez la bomba si utiliza más dosis de este envase.

Figura 2



3. Es importante hacer llegar el medicamento al lugar correcto en la nariz para lograr el máximo efecto. Aquí se muestra la forma sencilla de hacerlo.

Antes de usar **Zerodol**, suénese suavemente la nariz para limpiar las fosas nasales.

Siéntese derecho o párese. Incline la cabeza levemente hacia delante.

Inserte la punta del envase en su fosa nasal derecha.

Apunte el envase hacia afuera del centro de la nariz (véase la Figura 3).

Aplique una vez en la fosa nasal derecha, presionando uniformemente de ambos lados de las alas de sujeción como se muestra en la Figura 3.

Si el médico le indicó una sola aplicación por dosis, ya ha completado la administración; salte al paso 5 de más abajo.

Figura 3



4. Si el médico le ha indicado una dosis de 2 aplicaciones, repita el proceso en la fosa nasal izquierda. Una vez más, asegúrese de apuntar el spray hacia fuera del centro de la nariz. Aplique una vez en la fosa nasal izquierda.
5. Coloque nuevamente la cubierta plástica transparente y guarde el envase en un lugar fresco y seco, fuera del contacto directo con la luz solar como por ejemplo en un botiquín. Mantenga el envase lejos del alcance de los niños.

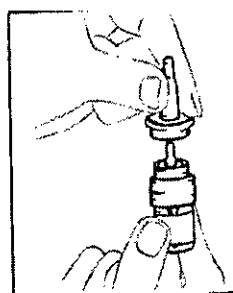
Dosificación y administración

- Para los adultos menores de 65 años, la dosis usual recomendada es de una dosis cada 6-8 horas, según se necesite para aliviar el dolor. Una dosis consiste en una aplicación en cada fosa nasal (dos aplicaciones en total).
- Para los adultos de 65 años o más, la dosis usual recomendada es de una dosis cada 6-8 horas, según sea necesario. Una dosis consiste en una aplicación en una de las fosas nasales (una aplicación en total).
- No utilice más que la cantidad prescrita y con una frecuencia no mayor de una vez cada 6 horas.

Instrucciones para el armado

Si la cubierta plástica transparente no se retiró de forma apropiada, la porción superior del spray nasal puede desprenderse del vial de vidrio. Si ocurre esto, vuelva a insertar la parte superior en el vial de vidrio alineándola con cuidado y empujando suavemente o hasta que vuelva a estar en la posición correcta (véase la Figura 4). El envase de **Zerodol** volverá a funcionar correctamente.

Figura 4



Si usa más Zerodol del que debiera

Ante la eventualidad de haberse administrado una dosis mayor a la que debiera de **Zerodol**, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

ORIGINAL

Si olvidó usar Zerodol

Debe continuar usando **Zerodol** tal como se le ha indicado. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos serios incluyen: ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, presión sanguínea elevada, insuficiencia cardíaca resultante de hinchazón corporal (retención de líquidos), problemas renales incluyendo insuficiencia renal, sangrados y úlceras estomacales e intestinales, bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia), reacciones en piel o alérgicas que ponen en riesgo la vida, problemas hepáticos incluyendo insuficiencia hepática, ataques de asma en personas asmáticas.

Otros efectos adversos: dolor estomacal, constipación, diarrea, meteorismo (aumento del gas intestinal), pirosis (ardor o quemazón por detrás del hueso llamado esternón en la parte anterior del tórax), náuseas, vómitos, mareos.

Concurra a una guardia médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, dolor torácico, debilidad en una parte o costado del cuerpo, balbuceo al hablar, hinchazón del rostro o la garganta.

Deje de utilizar Zerodol y consulte de inmediato al médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: náuseas, mayor cansancio o debilidad de lo habitual, picazón, coloración amarilla de la piel y los ojos, dolor estomacal, síntomas similares a la gripe, vómito de sangre, sangre en las deposiciones intestinales o éstas son negras o pegajosas como el alquitrán, aumento de peso inusual, erupción o ampollas en la piel y fiebre, hinchazón de brazos, piernas, manos o pies.

5. CONSERVACIÓN DE ZERODOL SPRAY NASAL

Guarde **Zerodol** en posición vertical.

Conservar el producto en heladera (2 ° a 8 °C). No congelar. Descartar cada frasco 24 horas después de la primera dosis, incluso si hay medicamento remanente.

Es importante que elimine cada envase de **Zerodol** dentro de las 24 horas de administrada la primera dosis.

No utilice **Zerodol** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de **Zerodol**

El principio activo es Ketorolaco Trometamina. Cada 100 ml de Spray Nasal contiene Ketorolaco Trometamina (equivalente a 10,69 g de Ketorolaco) 15,75 g.

Cada aplicación de 100 mcl contiene 15,75 mg de Ketorolaco Trometamina.

Los demás componentes la formulación son: Edetato Sódico, Fosfato Monosódico, Fosfato Disódico, Agua Purificada.

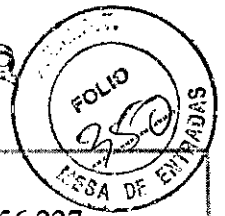
Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Presentaciones: Envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos con Spray Nasal.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ZERODOL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ORIGINAL

656



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 56.227.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Handwritten mark

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M# 11.832

Handwritten signature
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud