

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis

DOLGENAL INTRANASAL®

Ketorolaco Trometamina

Solucion Intranasal 15 mg / dosis - Uso Nasal exclusivo**COMPOSICIÓN:**

Cada 100 mcl de solución intranasal contiene :

Ketorolaco Trometamol

Alcohol bencílico, Sucralosa , **Hidróxido de sodio para ajuste de pH**, agua purificada, **cs.**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
29 MAY 2012	
N° Ref.:	RF299507/11
N° Registro:	F-19366/12
Firma Profesional:	

15 mg

INTRODUCCIÓN:

Ketorolaco trometamina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) que presenta una potente actividad analgésica, una moderada actividad antiinflamatoria y es uno de los pocos (AINES) aprobados para administración parenteral.

Estructuralmente pertenece al grupo de drogas pirrolo pirrolonas y por su mecanismo de acción similar al de otros AINES inhibe las ciclooxigenasas (COX 1 - COX 2) y actúa sobre la síntesis de prostaglandinas.

~~La formulación parenteral tanto IM como IV está indicada para el tratamiento a corto plazo del dolor de moderado a severo presentando una respuesta analgésica similar a la morfina y a la moperidina y a diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia o depresión respiratoria.~~

~~La eficacia analgésica del ketorolaco indicado por vía oral e inyectable ha sido avalada por sus excelentes resultados terapéuticos logrados a lo largo de varios años de su aplicación como una opción viable en el tratamiento del dolor tanto en pacientes internados como en pacientes ambulatorios.~~

~~La vía nasal de administración, que proponemos en nuestro producto, es una nueva alternativa a las inyecciones parenterales, esta ofrece una rápida absorción a través de la mucosa nasal, logra niveles similares a los conseguidos con su aplicación IM y es una muy fácil forma de aplicación tanto para el médico como para el paciente.~~

Los trabajos clínicos han demostrado que la aplicación intranasal de ketorolaco es una ruta ventajosa para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes en el post operatorio o en aquellos que por otras causas no puedan tomar medicación oral, necesiten una analgesia mayor y además evita el mantenimiento de una vía intravenosa o su aplicación intramuscular.

Los estudios preclínicos y clínicos realizados para evaluar la irritación nasal que pudiera producir la medicación han indicado la eficacia y seguridad de esta vía de aplicación y la evaluación farmacocinética del ketorolaco indica que el compuesto es

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

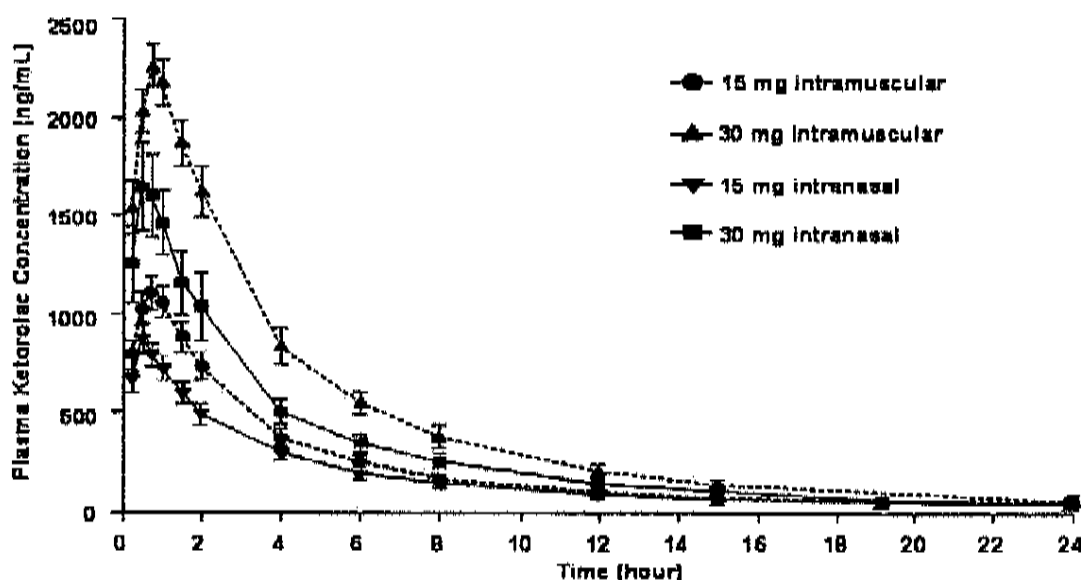
rápida y fácilmente absorbido presentando una vida media de 5 a 6 horas y una biodisponibilidad de aproximadamente del 70% cuando se lo compara con su administración IM. (Ver Tabla I y Gráfico I)

Tabla 1.

Vía de Administración	Intranasal		Intramuscular	
	15 mg	30 mg	15 mg	30 mg
C _{max} (ng/mL)	916 (2930)	1806 (883)	1163 (280)	2382 (433)
T _{max} (h) ^a	0.50 (0.25 – 1.00)	0.75 (0.50 – 2.00)	0.75 (0.25 – 1.50)	0.75 (0.25 – 1.03)
AUC (ng · h/mL)	3723 (1483)	7141 (3466)	4956 (1921)	10770 (3886)
T _{1/2} (h)	4.76 (1.38)	5.24 (1.33)	5.00 (1.72)	4.80 (1.11)

^a Mediana (Rango)

Gráfico 1.



(J. Clin Pharmacol 2007;47;13-18).

El tiempo de la concentración plasmática de la formulación nasal (0.75 h) fue aproximadamente el mismo de la aplicación IM, pero más corto que el producido por la administración oral (0,9 horas).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

En base a estos resultados una dosis intranasal de 30 mg se considera apropiada, debido a que los niveles logrados en plasma por la vía intranasal se encuentran dentro de niveles similares a los logrados con la administración IM de 15 y 30 mg, dosis de ketorolaco con las cuales se ha demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento analgésico.

Ketorolaco administrado por vía intranasal ha demostrado tener una eficacia similar a otros medios de aplicación como la vía IM e IV.

Los resultados de los estudios demuestran que la administración intranasal de ketorolaco es un rápido y efectivo camino de proveer analgesia a los pacientes internados con posterioridad a una cirugía mayor en los cuales se necesita una analgesia potente y no requieren medicación inyectable o de analgesia con opioides.

En base a los estudios realizados con ketorolaco nasal se ha puesto en evidencia que una dosis de 30 mg intranasal presenta una efectividad similar a la misma indicada por vía IM y es muy bien tolerado en el tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a severo tanto en pacientes internados como en la emergencia

FARMACOLOGIA :

El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroide, con acciones analgésicas, antiinflamatorias ~~y antipiréticas~~, cuyo mecanismo de acción está relacionado con su capacidad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas y un efecto analgésico periférico. No se ha demostrado ningún efecto sobre los receptores opioides

FARMACOCINÉTICA:

Ketorolaco nasal se absorbe rápidamente con un pico de concentración plasmática entre 0,50 a 0,75 horas.

La biodisponibilidad de ketorolaco nasal comparada en estudios con ketorolaco IM fue de aproximadamente de 67% y 75 % para una dosis intra - nasal de 15 mg y 30 mg respectivamente.

La vida media fue de aproximadamente 5 a 6 horas con valores similares a los de su aplicación por vía intramuscular.

La concentración máxima (Cmax en ng/ml) fue de 916 con dosis de 15 mg y de 1806 con dosis de 30 mg.

La eliminación es en un 91% renal y en un 6% biliar fecal (J. Clin Pharmacol 2007;47:13-18).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF299507/11

Reg. ISP N°F-19366/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

INDICACIONES:

Ketorolaco nasal está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a severo.

Ketorolaco nasal no está indicado para el tratamiento de los dolores crónicos.

CONTRAINDICACIONES:

No indicar en pacientes con conocida hipersensibilidad al ketorolaco, ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios o esteroideos.

Insuficiencia renal, úlcera duodenal en evolución o antecedentes de úlcera o hemorragia gastrodigestiva. Pacientes con hipertensión cerebrovascular sospechada o confirmada, trastornos hemorrágicos o anomalías de la hemostasia. Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda.

Síndromes de pólipos nasales parciales o completos, angioedema, reacción bronquioasmática a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo.

Hipersensibilidad: debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal con creatinina sérica superior a 5 mg/%, úlcera duodenal en evolución o antecedentes de úlcera o de hemorragia gastrodigestiva. Pacientes con hemorragia cerebrovascular sospechada o confirmada, diátesis hemorrágica o anomalías de la hemostasia. Pacientes con hipovolemia o deshidratación aguda. Síndrome de pólipo nasal parcial o completo, angioedema, reacción broncoasmática a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo.

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamento.

Condiciones que predisponen una toxicidad gastrointestinal:

Alcoholismo, enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo.

Condiciones que pueden aumentar la retención de líquidos:

Insuficiencia cardiaca congestiva, edemas preexistentes, hipertensión, diabetes.

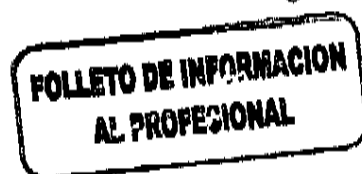
Insuficiencia hepática, hipovolemia, sepsis, insuficiencia renal.

EFFECTOS COLATERALES Y ADVERSOS:

Ketorolaco_o comparte los riesgos asociados con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE), incluyendo toxicidad gastrointestinal y/o renal.

El riesgo de efectos adversos aumenta con la duración del tratamiento así como con la dosis diaria total de ketorolaco_o. Igualmente, son más frecuentes los efectos colaterales cuando las concentraciones plasmáticas de ketorolaco_o exceden los 5 mcg/ml (13,3 micromoles/litro). En un estudio a largo plazo en pacientes con dolor crónico, la administración oral de 10 mg 4 veces al día de ketorolaco_o produjo más toxicidad gastrointestinal que 650 mg 4 veces diarias de aspirina; la frecuencia de ocurrencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia fue de 0,69% después de 3 meses y 1,59% después de 6 meses en pacientes que recibieron ketorolaco_o, y 0% después de 3 meses y 0,73% después de 6 meses en pacientes medicados con aspirina. Un número inusualmente grande de casos de hemorragia gastrointestinal superior (20% de los que son fatales) ha sido informado con ketorolaco_o, mayormente en pacientes ancianos.

Los estudios han demostrado que existe también un riesgo sustancial de hemorragia gastrointestinal durante la administración parenteral a corto plazo de ketorolaco_o (un máximo de 20 dosis administradas durante 5 días), especialmente en pacientes de más de 65 años y/o pacientes con una historia de perforación gastrointestinal, úlcera o hemorragia (PUB). Los siguientes porcentajes de pacientes experimentaron hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en estos estudios.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Paciente		Dosis total/día (mg)			
Edad años	PUB Historia	≤ 60	>60-90	>90-120	>120
<65	NO	0,4%	0,4%	0,9%	4,6%
	SI	2,1%	4,6%	7,8%	15,4%
≥65	NO	1,2%	2,8%	2,2%	7,7%
	SI	4,7%	3,7%	2,8%	25%

Los siguientes efectos colaterales/adversos han sido seleccionados en base a su potencial significado clínico:

Los que indican necesidad de atención médica:

Incidencia más frecuente (4%):

Edema: tumefacción de la cara, dedos, parte inferior de las piernas, tobillos y/o pies; aumento ponderal inusual.

Incidencia menos frecuente (1 al 3%):

Hipertensión (alta presión sanguínea); púrpura (pequeñas manchas rojas sobre la piel, ronchas); rash cutáneo, rara vez incluyendo rash máculo-papular, o escozor; estomatitis (llagas, úlceras o manchas blancas sobre labios o en la boca).

Incidencia rara (<1%):

Anafilaxia o reacción anafilactoidea: cambios del color de la piel de la cara, rash cutáneo, urticaria y/o respiración rápida o irregular; tumefacción o párpados hinchados o alrededor de los ojos; disnea, trastornos de la respiración, sensación de opresión torácica y/ respiración sibilante.

Anemia: cansancio o debilidad inusual.

Meningitis aséptica: fiebre, cefalea severa, somnolencia, confusión, rigidez de nuca y/o espalda, sensación general de enfermedad, náuseas.

Asma, broncoespasmo o disnea: falta de aire, trastornos de la respiración, sensación de opresión en tórax y/o ruidos sibilantes.

Hemorragias por heridas post cirugía.

Heces sanguinolentas.

Visión borrosa u otro cambio de la visión.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Ictericia colestática: orina oscura, fiebre, escozor, heces de color claro, dolor, sensibilidad y/o tumefacción del área abdominal superior; rash cutáneo, ganglios hinchados, ojos o piel amarillos.

Convulsiones.

Edema de lengua.

Eosinofilia.

Dermatitis exfoliativa: fiebre con escalofríos o sin ellos, piel enrojecida, espesada o escamosa, ganglios tumefactos y/o dolorosos, escaras inusuales.

Lipotimia.

Fiebre.

Dolor en el costado con hematuria o sin ella y/o azotemia: dolor en la parte inferior de la espalda o del costado, orina sanguinolenta o turbia.

Ulceración gastrointestinal, habitualmente péptica, posiblemente con perforación y/o hemorragia: dolor abdominal, calambres o sensación uriente severa; heces sanguinolentas o negra-alquinatronosas; vómitos de sangre o material que se asemeja a café molido; náuseas, pirosis y/o indigestión severa y continua.

Alucinaciones.

Pérdida auditiva.

Síndrome urémico hemolítico.

Hepatitis: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, ojos o piel amarillos, tumefacción del área abdominal superior.

Urticaria.

Hiperactividad: severa inquietud.

Hipotensión: baja presión sanguínea.

Aumento de la frecuencia de micción.

Aumento del volumen urinario.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Edema de laringe: disnea o respiración trastornada.

Leucopenia: rara vez fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor en parte inferior de la espalda o en flanco, micción dolorosa o dificultosa, habitualmente asintomática.

Depresión mental.

Nefritis: orina sanguinolenta o nubosa, aumento de la presión sanguínea, súbita reducción de la cantidad de orina, tumefacción de la cara, dedos, pies y/o parte inferior de las piernas, rápido aumento ponderal.

Sangre por nariz.

Oliguria: disminución de la cantidad de orina.

Pancreatitis aguda: dolor abdominal, fiebre con escalofríos o sin ellos, tumefacción y/o sensibilidad del área abdominal superior o estómago.

Psicosis: cambios de humor, conducta inusual.

Edema pulmonar: respiración dificultosa, rápida, ruidosa, a veces, sibilante, labios y uñas azules, piel pálida, aumento de la sudoración.

Hemorragia rectal.

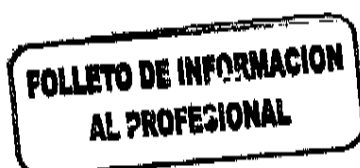
Insuficiencia renal aguda: aumento de la presión sanguínea, disnea, trastornos de la respiración, sensación de opresión en tórax y/o sibilancias, súbita disminución de la cantidad de orina, tumefacción de la cara, dedos y/o parte inferior de las piernas, sed continua, cansancio o debilidad inusual, aumento ponderal.

Rinitis.

Síndrome de Stevens-Johnson: hemorragia o formación de costras sobre los labios, dolor torácico, fiebre con escalofríos o sin ellos, calambres musculares o dolor, rash cutáneo, llagas, úlceras o manchas blancas en la boca, dolor de garganta.

Trombocitopenia: rara vez, hemorragia o magulladuras, heces negras, alquitranosas, sangre en orina o materia fecal, puntos rojos tamaño alfiler sobre la piel, habitualmente asintomático.

Tinito: ruidos o zumbidos en oídos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell): enrojecimiento, sensibilidad, escozor, sensación de ardor o peeling de la piel, dolor de garganta, fiebre con escalofríos o sin ellos.

Síndrome urémico hemolítico: caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia y púrpura. Estos efectos adversos también pueden ocurrir independientemente del síndrome urémico hemolítico y han sido enumerados separadamente más arriba.

Los que indican la necesidad de atención médica si continúan o son molestos:

Incidencia más frecuente:

Dolor abdominal.

Diarrea.

Vértigo.

Somnolencia.

Cefalea.

Indigestión.

Náuseas.

Incidencia menos frecuente (del 1 al 3%):

Sensación de distensión o meteorismo.

Constipación.

Sensación de saciedad del tracto gastrointestinal.

Aumento de la sudoración.

Vómitos.

PRECAUCIONES:

Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados:

Los pacientes sensibles a aspirina u otras drogas AINE también pueden ser sensibles a ketorolaco. En tales pacientes se han producido severas reacciones asmáticas y anafilactoideas.

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis:

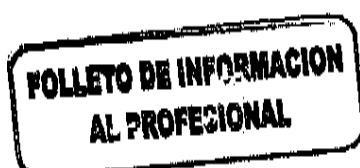
No se observó evidencia de carcinogénesis en un estudio de 18 meses en ratones que recibieron hasta 2 mg/kg de peso corporal/día o en un estudio de 24 meses en ratas que recibieron hasta 5 mg/kg/día por vía oral. Estas dosis son consideradas en base a las comparaciones del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) como equivalentes a 0,9 y 0,5 veces, respectivamente, correspondiendo a la exposición humana de la administración IM o IV de 30 mg, 4 veces por día.

Mutagénesis:

No se observó ninguna evidencia de mutagenicidad en el test Ames, la síntesis ADN no programada y reparación, y las pruebas de mutación hacia adelante. Igualmente, ketorolaco no causó ruptura de cromosoma en la validación de micronúcleo murino in vivo. Sin embargo, en una concentración de 1590 mcg/ml (aproximadamente 1000 veces las concentraciones promedio en plasma humano), ketorolaco aumentó la ocurrencia de aberraciones cromosómicas en las células de ovario de hámster de la China.

Fertilidad:

No se observó insuficiencia de la fertilidad en ratas macho que recibieron 6 mg/kg/día o ratas hembra que recibieron 16 mg/kg/día, oral (53,1 y 50 mg/m²/día). Estas dosis son equivalentes a 0,9 y 1,6 veces, respectivamente, a la exposición humana resultante de administración IM o IV de 30 mg, 4 veces por día, basado en comparaciones AUC.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Embarazo:

Primer trimestre: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No ocurrió teratogenicidad en crías de conejos que recibieron dosis orales de hasta 3,6 mg/kg/día (42,35 mg/m²/día; equivalente a 0,37 veces la exposición humana resultante de la administración IM o IV de 30 mg 4 veces/día, basado en comparaciones AUC).

Segundo y tercer trimestre: si bien no se han hecho estudios en mujeres embarazadas con ketorolaco, el uso crónico de cualquier AINE durante la segunda mitad del embarazo no es recomendado debido a posibles efectos adversos en el feto, tal como cierre prematuro del ductus arteriosus, lo que puede conducir a persistente hipertensión pulmonar del recién nacido. Tales efectos han sido documentados en estudios en animales con otros AINE.

La administración crónica de 1,5 mg/kg/día (8,8 mg/m²/día) de ketorolaco a ratas después del día 17 de gestación produjo distocia y mayor mortalidad de las crías. Esta dosis es equivalente a 0,14 veces la exposición humana resultante de la administración IM o IV de 30 mg 4 veces al día, basado en comparaciones AUC. Dosis más altas (9 mg/kg o más por día, administradas a ratas desde el día 15 de gestación) aumentaron significativamente la duración de la gestación, además de aumentar la incidencia de las muertes maternas asociadas con distocia y la reducción de los pesos al momento de la parición y las proporciones de sobrevivencia de las crías.

Trabajo de parto y parto: si bien unos pocos estudios han investigado el uso de ketorolaco en obstetricia, no es recomendado como medicación pre-operatoria obstétrica o para analgesia obstétrica. Cuando es administrado durante el trabajo de parto, ketorolaco atraviesa la placenta e inhibe la agregación plaquetaria del neonato. Igualmente, se deben considerar los potenciales efectos adversos sobre la contractilidad uterina y el ductus arteriosus del feto, resultando en un riesgo de hemorragia uterina aumentada y trastornos circulatorios fetales, respectivamente.

FDA Embarazo Categoría C.

Lactancia:

Debido a los potenciales efectos adversos en el lactante, el uso de ketorolaco por las madres lactantes no es recomendado. Ketorolaco es distribuido a la leche materna en pequeñas cantidades. Las máximas concentraciones de 7,3 ng/ml (0,019 micromoles/litro) 2 horas después de la primera dosis y 7,9 ng/ml (0,021 micromoles/litro) 2 horas después de la quinta dosis, fueron medidas en la leche materna de mujeres que recibieron 10 mg de ketorolaco por vía oral 4 veces por día, si bien la concentración en la leche materna no llegó a alcanzar el mínimo límite de detección de 5 ng/ml (0,013 micromoles/litro) en el 40% de los sujetos sometidos a

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

prueba. Las proporciones de concentración leche a plasma de 0,037 y 0,025 han sido calculadas después de la administración de una única dosis y en estado constante, respectivamente.

Pediatría:

No se dispone de información sobre la relación de edad con los efectos de ketorolaco en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes de menos de 16 años de edad.

Geriatría:

Estudios realizados han demostrado que la excreción de ketorolaco está reducida en individuos sanos de 65 años o más, conducentes a una significativa prolongación de la vida media de eliminación. Igualmente, en pacientes geriátricos es más probable que presenten insuficiencia de la función renal relacionada con la edad, la que puede reducir aún más la excreción de ketorolaco y aumentar el riesgo de toxicidad renal o hepática inducida por los AINE. El riesgo de ulceración gástrica, hemorragia y perforación es más alta en pacientes ancianos medicados con ketorolaco que en adultos más jóvenes. Igualmente, la ulceración gástrica inducida por ketorolaco y/o hemorragia es más probable que cause serias consecuencias, incluyendo casos fatales en pacientes geriátricos. Se recomienda que ketorolaco sea usado con cautela, conforme al régimen de dosaje recomendado más bajo y con cuidadoso monitoreo del paciente.

INTERACCIONES:

Las combinaciones conteniendo cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación.

Además de las interacciones abajo dadas debe considerarse la posibilidad que la sumatoria o efectos múltiples conducentes a coagulación sanguínea insuficiente y/o aumento del riesgo hemorrágico pueden ocurrir si cualquier AINE es usado concurrentemente con cualquier medicación con un potencial significativo para producir hipoprotrombinemia, trombocitopenia o ulceración gastrointestinal o hemorragia.

Acetaminofeno: el uso concurrente prolongado de acetaminofeno con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos; se recomienda que los pacientes estén bajo estrecha supervisión médica mientras reciban esta terapia combinada.

Alcohol o corticosteroides, glucocorticoide o corticotropina (uso terapéutico crónico), o suplemento de potasio: el uso concurrente con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales, incluyendo ulceración o hemorragia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

Anticoagulantes, derivados de cumarina o indandiona, o heparina, o agentes trombolíticos, tales como alteplase, estreptoquinasa, uroquinasa: no se ha demostrado que ketorolaco altere las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la warfarina o heparina; sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria por ketorolaco y la potencial ocurrencia de ulceración o hemorragia inducidas por ketorolaco pueden ser de riesgo para los pacientes que reciben terapia anticoagulante o trombolítica; se recomienda cautela y un cuidadoso control del paciente, por cuanto hay evidencia que la administración de ketorolaco a pacientes que reciben un anticoagulante, incluyendo, posiblemente dosis bajas (profilácticas) de heparina (2500 a 5000 unidades cada 12 horas), aumentan el riesgo de hemorragia y formación de hematoma intramuscular.

Antihipertensivos, o diuréticos: es aconsejable un aumento del control de la respuesta a cualquier agente antihipertensivo cuando se usa ketorolaco en forma concurrente, dado que varios otros AINE han demostrado reducir o revertir los efectos de muchos antihipertensivos, posiblemente mediante inhibición de la síntesis de prostaglandina renal y/o por producir retención de sodio y líquido.

Los AINE pueden reducir los efectos diuréticos y natriuréticos, así como los antihipertensivos de los diuréticos, probablemente por inhibición de la síntesis de prostaglandina renal; ketorolaco inhibió el efecto diurético de furosemida, reduciendo el rendimiento de sodio y de orina en alrededor del 20% en un estudio de sujetos sanos normovolémicos.

El uso concurrente de un AINE y un diurético también puede aumentar el riesgo de falla renal secundaria a una reducción en el flujo sanguíneo renal causada por inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

El uso concurrente de ketorolaco con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA) también aumenta el riesgo de insuficiencia de la función renal, especialmente en pacientes hipovolémicos.

Aspirina u otros salicilatos, u otro AINE: el uso concurrente de aspirina u otro AINE con ketorolaco no es recomendado debido al potencial de toxicidad sumatoria.

El uso concurrente de ketorolaco con dosis antirreumáticas de salicilatos distintos a la aspirina debe ser emprendido con cautela y en dosis reducidas, por cuando las concentraciones terapéuticas en plasma de salicilato (30 mg/100 ml (2,17 mmol/l)) reducen en forma suficiente la combinación de ketorolaco como para duplicar potencialmente la concentración plasmática de ketorolaco libre (no combinado).

Cefamandol, o cefoperazona, o cefotetan, o plicamicina, o ácido valproico: estas indicaciones pueden causar hipoprotrombinemia; además, plicamicina o ácido valproico pueden inhibir la agregación plaquetaria; el uso concomitante con un

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

AINE puede aumentar el riesgo hemorrágico, debido a las interferencias aditivas con la coagulación de la sangre y/o la potencial ocurrencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia durante la terapia con AINE.

Compuestos de oro: si bien otros AINE son usados comúnmente en forma concurrente con compuestos de oro en el tratamiento de la artritis, se debe considerar la posibilidad de que el uso simultáneo de un compuesto de oro con cualquier AINE, incluso ketorolaco, puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos.

Litio: si bien el efecto de ketorolaco sobre la concentración plasmática de litio no ha sido estudiado, los aumentos de la concentración de litio han sido informados durante la administración concomitante de ketorolaco; se recomienda el control aumentado de las concentraciones de litio en plasma durante y después del uso concurrente, de manera que el dosaje de litio pueda ser ajustado, si fuera necesario.

Metotrexato: el efecto de ketorolaco sobre la concentración de metotrexato y/o la toxicidad no ha sido estudiado; sin embargo, la administración de infusiones de metotrexato en dosis moderada o alta a pacientes que reciben otros AINE ha resultado en toxicidad severa, a veces, posiblemente porque los AINE pueden reducir la función renal, reduciendo con ello, la excreción de metotrexato; se recomienda que ketorolaco no sea administrado durante 24 horas previo a, o durante por lo menos 12 horas (o hasta que la concentración de metotrexato en plasma haya disminuido a nivel tóxico), a posteriori de una infusión de metotrexato en alta dosis.

Toxicidad severa, a veces fatal, de metotrexato también ha sido informada con dosis relativamente bajas a moderadas de metotrexato usado para el tratamiento de la artritis reumatoidea o psoriasis cuando se administra AINE en forma concurrente; se recomienda igualmente que el uso concurrente de ketorolaco con dosis bajas a moderadas de metotrexato también sean hechas con cautela, ajustándose la dosis de metotrexato como se determina por el control de la concentración de metotrexato en plasma y/o lo adecuado de la función renal del paciente.

Medicaciones nefrotóxicas: el uso concurrente con un AINE puede incrementar el riesgo y/o la severidad de efectos renales adversos.

Inhibidores de agregación plaquetaria, otros: el uso concurrente de cualquiera de estas medicaciones con un AINE, incluso ketorolaco, puede incrementar el riesgo de hemorragia, debido a la inhibición sumatoria de la agregación plaquetaria, así como la potencial ocurrencia de ulceración gastrointestinal o hemorragia durante la terapia con AINE.

Probenecida: el uso concurrente de ketorolaco no es recomendado por cuanto probenecida reduce la eliminación de ketorolaco, resultando en concentraciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

plasmáticas de ketorolaco significativamente aumentadas; el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) está aumentada alrededor de 3 veces, de 5,4 a 17,8 mcg/hora/ml, y la vida media, que es superior al doble, alrededor de 15 horas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas: Dolor abdominal, ulceración gastrointestinal y hemorragia; acidosis metabólica.

Tratamiento:

Cuidados de apoyo: Las medidas de apoyo, tales como vías intravenosas, hidratación, administración de expansores de volumen plasmático y apoyo de la función ventilatoria deben ser instituidos como sea necesario. Los pacientes en los que se confirma una sobredosis intencional, o se la sospecha, deben ser referidos a consulta psiquiátrica.

La hemodiálisis no elimina cantidades significativas de ketorolaco del organismo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

POSOLOGÍA:

Se debe administrar solamente por vía intranasal.

Cada aplicación provee 15 mg de ketorolaco.

Pacientes de 16 a 65 años de edad con peso no menor de 50 kg y con función renal normal:

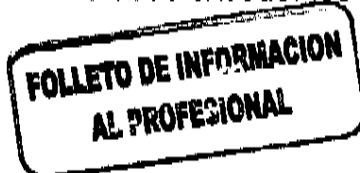
La dosis recomendada es 30 mg (una aplicación en cada fosa nasal), pudiéndose repetir cada 8 horas. **La dosis diaria máxima es de 120 mg.**

Pacientes mayores de 65 años, pacientes con falla renal y pacientes adultos que pesan menos de 50 kg:

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

La dosis recomendada y la frecuencia de administración no deben ser aumentadas si el dolor aumenta y/o se agrava entre las dosis. Dosis usuales de analgésicos opioides pueden ser usadas, si no hay contraindicación para una analgesia suplementaria.

La duración del tratamiento no debe exceder los 2 1 días



Ref.: RF299507/11

Reg. ISP N°F-19366/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DOLGENAL INTRANASAL SOLUCION 15 mg/dosis**

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente entre ~~15°~~ y no más de 30° C, al abrigo de la luz y humedad.

PRESENTACIÓN:

Envases con ~~450 mg/3 ml; 600 mg/4 ml; 900 mg/6 ml y 1500 mg/10 ml.~~ X mg/X mL.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**