

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ketorolaco Kabi 30 mg/ml solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene 30 mg de ketorolaco trometamol

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada 1 ml de solución contiene etanol (96 por ciento) 100 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara, ligeramente amarilla, prácticamente libre de partículas visibles.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ketorolaco solución inyectable está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado o severo en post-operatorio en pacientes  $\geq 16$  años de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

El tratamiento debe iniciarse en el servicio hospitalario.

##### *Adultos*

La dosis inicial recomendada de ketorolaco es de 10 mg seguidos de dosis de 10 –a 30 mg cada 4 a 6 horas según se requiera. En el periodo post-operatorio inicial, se puede administrar ketorolaco cada dos horas si fuera necesario. Se debe administrar la dosis mínima efectiva. No se debe superar la dosis diaria de 90 mg para pacientes no ancianos y la dosis diaria de 60 mg para pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal y pacientes de menos de 50 kg de peso. La duración máxima del tratamiento es de 2 días.

Se debe reducir la dosis en pacientes de menos de 50 kg de peso.

Se pueden usar concomitantemente analgésicos opioides (por ejemplo morfina, petidina) y pueden que sean necesarios para un efecto analgésico óptimo en el periodo post-operatorio inmediato, cuando el dolor es más severo. Ketorolaco no interfiere en las uniones opioides y no exacerba ni la depresión ni la sedación relacionadas con los opiáceos. Cuando se usan en asociación con ketorolaco IM/IV, la dosis diaria de opioides es generalmente menor que la requerida de forma normal. No obstante, los efectos secundarios de los opioides se deben de tener en cuenta igualmente, especialmente en el día de la cirugía.

##### *Ancianos*

Los ancianos son más sensibles a las graves consecuencias de los efectos adversos. Si se considera necesaria la administración de un AINE, se debe usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible. El paciente debe ser monitorizado regularmente para evitar sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs. No se debe superar una dosis diaria total de 60 mg (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños. Por eso, ketorolaco no está recomendado para su uso en niños < 16 años de edad.

### *Insuficiencia renal*

Ketorolaco está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave; y se debe administrar una dosis reducida en pacientes con menor grado de insuficiencia renal (sin superar una dosis IV o IM de 60 mg/día) (ver sección 4.3).

### Forma de administración

Ketorolaco debe administrarse de forma intramuscular o como bolo directo en inyección intravenosa. Dosis intravenosas en bolo deben administrarse durante al menos 15 segundos. Ketorolaco no se debe administrar por vía epidural o espinal.

El inicio del efecto analgésico después de la administración IV e IM es similar y es aproximadamente a los 30 minutos, con un máximo de analgesia dentro de una a dos horas. La duración media de la analgesia es generalmente de cuatro a seis horas.

La dosis se debe ajustar acorde a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

La administración de dosis intramusculares o intravenosas múltiples diarias continuas de ketorolaco no deben exceder los dos días ya que los efectos adversos pueden incrementarse con el uso prolongado. Hay datos limitados en lo que se refiere a la administración de dosis durante períodos más prolongados, ya que la gran mayoría de los pacientes se han transferido a medicamentos orales o ya no requieren tratamiento analgésico después de este tiempo.

Los efectos adversos pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja durante el período más corto necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINEs o a otros excipientes listados en la sección 6.1.

Ketorolaco está contraindicado en pacientes en los cuales la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas provocan reacciones alérgicas (se han observado reacciones anafilácticas severas en estos pacientes). Estas reacciones incluyen asma, rinitis, angioedema o urticaria.

Ketorolaco está también contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de asma.
- Niños < 16 años de edad.
- Pacientes con úlcera péptica activa o con cualquier antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (creatinina sérica >160  $\mu\text{mol/l}$ ) o en pacientes en riesgo de fallo renal debido a disminución del volumen o deshidratación.
- Durante el embarazo, el parto o la lactancia (ver sección 4.6).
- Como analgésico profiláctico antes o durante la intervención quirúrgica por su efecto antiagregante plaquetario dado el riesgo de hemorragia.
- Ketorolaco inhibe la función plaquetaria y, por tanto, está contraindicado en pacientes con sospecha o confirmación de sangrado cerebrovascular, pacientes que han tenido operaciones con alto riesgo de hemorragia o hemostasis incompleta y pacientes que tengan un alto riesgo de

sangrado, como los que sufren diátesis hemorrágica, incluyendo trastornos de la coagulación.

- Pacientes con terapia anticoagulante, incluyendo warfarina y dosis bajas de heparina (2500 – 5000 unidades cada doce horas).
- Pacientes en tratamiento con aspirina u otros AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclo-oxigenasa-2.
- Administración neuroaxial (epidural o intratecal), pues contiene alcohol.
- La combinación de ketorolaco con pentoxifilina.
- El tratamiento concomitante con probenecid o sales de litio.
- Pacientes con síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema o broncoespasmo.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ketorolaco: las evidencias epidemiológicas sugieren que ketorolaco puede estar asociado con un elevado riesgo de toxicidad gastrointestinal severa, relativa a otros AINEs, especialmente cuando se usan fuera de indicaciones autorizadas y/o durante periodos de tiempo prolongados. (ver también secciones 4.1, 4.2 y 4.3).

Los médicos deben tener en cuenta que en algunos pacientes el alivio del dolor puede no ocurrir hasta 30 minutos o más, después de la administración IV o IM.

Se debe evitar el uso de ketorolaco con AINEs concomitantes, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2.

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de los síntomas (ver la sección 4.2 y los riesgos GI y cardiovasculares a continuación).

##### Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales:

El sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal, debe ser declarado con todos los AINE, incluida la terapia con ketorolaco, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o un historial previo de problemas gastrointestinales graves.

En un estudio de vigilancia post-comercialización en un hospital no aleatorizado, se observaron mayores tasas de hemorragia GI clínicamente grave en pacientes < 65 años de edad que recibieron una dosis promedio diaria > 90 mg de ketorolaco IM en comparación con aquellos pacientes que recibieron opioides por vía parenteral.

Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Los pacientes debilitados parecen tolerar la ulceración o el sangrado menos que otros. La mayoría de los casos gastrointestinales mortales asociados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ocurrieron en pacientes ancianos y/o debilitados.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es mayor con el aumento de las dosis de AINEs, incluido el ketorolaco IV, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en ancianos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente grave depende de la dosis. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Para estos pacientes se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también debe considerarse para los pacientes que requieren aspirina con una dosis baja concomitante u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver más adelante y la sección 4.5).

El riesgo relacionado con la edad de sangrado gastrointestinal y perforación es común a todos los AINEs. En comparación con los adultos jóvenes, los ancianos tienen una vida media plasmática aumentada y una aclaración plasmática reducida de ketorolaco. Se recomienda un intervalo de dosificación más largo (ver sección 4.2).

Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas afecciones pueden agravarse (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, especialmente los ancianos, deben informar sobre cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado GI), sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando se produce sangrado GI o ulceración en pacientes que reciben ketorolaco IV, debe retirarse el tratamiento.

Los AINEs, incluido el ketorolaco, pueden estar asociados con un mayor riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice el ketorolaco después de la intervención quirúrgica gastrointestinal.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides orales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina (ver sección 4.5).

El uso en pacientes que toman anticoagulantes como la warfarina está contraindicado (ver sección 4.3).

Al igual que con otros AINEs, la incidencia y la gravedad de las complicaciones gastrointestinales pueden aumentar al aumentar la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco IV. El riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente grave depende de la dosis. Esto es particularmente cierto en pacientes ancianos que reciben una dosis diaria promedio superior a 60 mg/día de ketorolaco IV. Antecedentes de enfermedad de úlcera péptica aumentan la posibilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves durante el tratamiento con ketorolaco.

#### Efectos hematológicos

Los pacientes con trastornos de la coagulación no deben recibir ketorolaco. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante pueden correr un mayor riesgo de sangrado si se les administra, simultáneamente, ketorolaco. El uso concomitante de ketorolaco y heparina profiláctica a dosis bajas (2500 - 5000 unidades cada doce horas) y dextranos no se ha estudiado de forma extensa y también puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado. Los pacientes que ya toman anticoagulantes o que requieren heparina en dosis bajas no deben recibir ketorolaco. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes que reciben otra terapia con medicamentos que interfieren con la hemostasia si se les administra ketorolaco. En estudios clínicos controlados, la incidencia de hemorragia post-operatoria clínicamente significativa fue inferior al 1%.

Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. En pacientes con sangrado normal, los tiempos de sangrado aumentaron, pero no fuera del rango habitual de dos a once minutos. A diferencia de los efectos prolongados de la aspirina, la función plaquetaria vuelve a la normalidad dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con ketorolaco.

En el periodo posterior a la comercialización, se notificó hemorragia post-operatoria asociada con el uso perioperatorio de ketorolaco trometamol IM/IV. Por lo tanto, el ketorolaco no debe utilizarse en pacientes que hayan sido sometidos a intervenciones quirúrgicas con un alto riesgo de hemorragia o hemostasia incompleta. Se debe tener precaución cuando la hemostasia estricta es crítica, por ejemplo en cirugía estética o ambulatoria, resección de la próstata o amigdalectomía. Con el uso de ketorolaco trometamol se han notificado hematomas y otros signos de hemorragia y epistaxis. Los médicos deben ser conscientes de la similitud farmacológica del ketorolaco con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la ciclooxigenasa y el riesgo de sangrado, especialmente en los ancianos.

#### Reacciones cutáneas

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINEs (ver sección 4.8). Parece que el riesgo que tienen los pacientes de sufrir estas

reacciones es mayor al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la administración de ketorolaco a la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### LES y enfermedad mixta del tejido conectivo

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden tener aumentado el riesgo de sufrir meningitis aséptica (ver sección 4.8).

#### Retención de líquidos/sodio en condiciones cardiovasculares y edema periférico

Se requiere precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Se ha observado retención de líquidos, hipertensión y edema periférico en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el ketorolaco, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o patologías similares.

#### Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere un control y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha informado de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en el tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque no se ha demostrado que ketorolaco aumente los eventos tromboticos como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes para excluir tal riesgo de ketorolaco.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben tratarse con ketorolaco después de una cuidadosa valoración. Debe hacerse una valoración similar antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y fumar).

#### Insuficiencia cardiovascular, renal y hepática

Se debe tener precaución en pacientes con afecciones que conducen a una reducción del volumen sanguíneo y/o del flujo sanguíneo renal, donde las prostaglandinas renales desempeñan un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas renales y puede provocar una insuficiencia renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos que pierden volumen debido a la pérdida de sangre o deshidratación severa, pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, ancianos y aquellos que toman diuréticos. En estos pacientes la función renal debe ser monitorizada. La interrupción de la terapia con AINE generalmente viene seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento. El reemplazo inadecuado de líquido/sangre durante la cirugía, que conduce a la hipovolemia, puede conducir a una disfunción renal, que podría exacerbarse cuando se administra ketorolaco. Por lo tanto, se debe corregir la depleción del volumen y se recomienda un control estrecho de la urea sérica y la creatinina y la producción de orina hasta que el paciente esté normovolémico. En pacientes con diálisis renal, el aclaramiento de ketorolaco se redujo a aproximadamente la mitad de la tasa normal y la vida media terminal aumentó aproximadamente el triple (ver sección 4.3).

#### Efectos renales

Al igual que con otros AINE, ketorolaco debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad renal, ya que es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Se debe tener precaución ya que se ha observado toxicidad renal con ketorolaco y otros AINEs en pacientes con afecciones que conducen a una reducción del volumen sanguíneo y/o del flujo sanguíneo renal, donde las prostaglandinas renales desempeñan un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal.

En estos pacientes, la administración de ketorolaco u otros AINEs puede ocasionar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y puede provocar una descompensación o fallo renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y los ancianos. La interrupción del tratamiento con ketorolaco u otra terapia antiinflamatoria no esteroidea suele ir seguida de la recuperación al estado previo al tratamiento.

Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolaco puede elevar los niveles plasmáticos de urea, creatinina y potasio después de una dosis.

*Pacientes con insuficiencia renal:* dado que el ketorolaco trometamol y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (creatinina sérica superior a 160  $\mu\text{mol/l}$ ) no deben recibir ketorolaco. Los pacientes con insuficiencia renal menor deben recibir una dosis reducida de ketorolaco (que no exceda los 60 mg/día IM o IV) y su estado renal debe ser supervisado de cerca.

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática:* los pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis no presentan cambios clínicamente importantes en el aclaramiento de ketorolaco o en la vida media terminal.

Pueden ocurrir elevaciones limítrofes de una o más pruebas de función hepática. Estas anomalías pueden ser transitorias, pueden permanecer sin cambios o progresar con la terapia continua. En ensayos clínicos controlados en menos del 1% de los pacientes se produjeron aumentos significativos (más de tres veces el normal) de la transaminasa de glutamato piruvato (SGPT/ALT) o de la transaminasa de oxalacetato de glutamato sérico (SGOT/AST). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas, se debe suspender el tratamiento con ketorolaco.

### Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) (que incluyen, entre otras, anafilaxia, broncoespasmo, enrojecimiento, erupción, hipotensión, edema laríngeo y angioedema) pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad a la aspirina, otros AINEs o ketorolaco IV. Estas también pueden ocurrir en individuos con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma) y pólipos nasales. Las reacciones anafilácticas, como la anafilaxis, pueden tener un desenlace mortal. Por lo tanto, el ketorolaco no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de asma y en pacientes con síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo (ver sección 4.3).

### Retención de líquidos y edema.

Se ha notificado retención de líquidos, hipertensión y edema con el uso de ketorolaco y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o afecciones similares.

### Metotrexato

Se recomienda precaución cuando se administra metotrexato simultáneamente, ya que se ha informado sobre algunos fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas que reducen el aclaramiento de metotrexato y, por lo tanto, posiblemente aumentan su toxicidad.

### Consumo de drogas y dependencia

Ketorolaco está desprovisto de potencial adictivo. No se han observado síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca de ketorolaco.

#### *Alcohol*

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada vial, lo que equivale a 100 mg/ml (9,9% p/v). La cantidad contenida en 1 ml de este medicamento equivale a menos de 2,5 ml de cerveza o 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no tendrá efectos notables.

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cada ampolla de 1 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El ketorolaco se encuentra altamente unido a la proteína plasmática humana (media 99,2%) y la unión es independiente de la concentración.

#### **Los siguientes medicamentos NO se deben co-administrar con ketorolaco:**

*AINEs/Aspirina:* Ketorolaco no debe usarse con otros AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o en pacientes que reciban Aspirina debido al aumento del riesgo de inducir efectos adversos graves relacionados con los AINE (ver sección 4.3).

*Tromboxano:* el ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria, reduce las concentraciones de tromboxano y prolonga el tiempo de sangrado. A diferencia de los efectos prolongados de la aspirina, la función plaquetaria vuelve a la normalidad dentro de las 24-48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con ketorolaco.

*Anticoagulantes:* Ketorolaco está contraindicado en combinación con anticoagulantes, como la warfarina, ya que la administración conjunta de AINEs y anticoagulantes puede aumentar el efecto anticoagulante (ver sección 4.3).

Aunque los estudios no indican una interacción significativa entre ketorolaco y warfarina o heparina, el uso concomitante de ketorolaco y la terapia que afecta la hemostasia, incluidas las dosis terapéuticas del tratamiento anticoagulante (warfarina), la heparina profiláctica de dosis baja (2500-5000 unidades cada 12 horas) y los dextranos pueden estar asociados con un mayor riesgo de sangrado.

*Litio:* La inhibición del aclaramiento renal de litio, que conduce a un aumento en la concentración de litio en plasma, se ha notificado con algunos fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas. Se han notificado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de litio durante el tratamiento con ketorolaco.

*Probenecida* no se debe administrar conjuntamente con ketorolaco ya que da lugar a un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas y la vida media de ketorolaco (ver sección 4.3).

*Mifepristona:* los AINEs no deben usarse durante ocho a doce días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir los efectos de la mifepristona.

*Pentoxifilina:* cuando ketorolaco se administra junto con pentoxifilina, hay una mayor tendencia al sangrado.

#### **Los siguientes medicamentos en combinación con ketorolaco se deben co-administrar con precaución:**

*Corticosteroides:* Al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución cuando se administran conjuntamente con corticosteroides debido al aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

*Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):* Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4) cuando los agentes antiplaquetarios y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs.

*Metotrexato:* La administración concomitante de ketorolaco y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen el aclaramiento de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad.

Se ha notificado que algunos fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas reducen el aclaramiento de metotrexato y, por lo tanto, aumentan su toxicidad.

*Digoxina:* ketorolaco trometamol no altera la unión de la proteína digoxina. Estudios *in vitro* han indicado que a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 µg/ml), la unión de ketorolaco se reduce de aproximadamente 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial doble en las concentraciones plasmáticas de ketorolaco no unido.

Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión de ketorolaco a la proteína.

*Diuréticos:* La solución inyectable de ketorolaco redujo la respuesta diurética a la furosemida en sujetos sanos normovolémicos en aproximadamente un 20%, por lo que se debe tener especial cuidado en pacientes con descompensación cardíaca.

La administración conjunta con diuréticos puede reducir el efecto diurético y aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.

*Ciclosporina:* Al igual que con todos los AINEs, se recomienda precaución cuando se co-administra ciclosporina debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

*Tacrolimus:* existe un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimus.

*Diuréticos y antihipertensivos:* Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. El riesgo de insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible, puede aumentar en algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos) cuando los inhibidores de la ECA y/o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se combinan con AINEs. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente titulados y se debe considerar monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente a partir de entonces.

*Glucósidos cardíacos:* los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos cuando se administran conjuntamente con glucósidos cardíacos.

*Antibióticos de quinolona:* los estudios en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

*Zidovudina:* los AINEs administrados junto con zidovudina aumentan el riesgo de toxicidad hematológica. Existe evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Se ha demostrado que ketorolaco reduce la necesidad de analgesia concomitante con opioides cuando se administra para el alivio del dolor postoperatorio.



No existe evidencia en estudios en animales o humanos de que el ketorolaco trometamol induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarse a sí mismas u otros fármacos. Por lo tanto, no se espera que ketorolaco altere la farmacocinética de otros fármacos debido a los mecanismos de inhibición o inducción de enzimas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En vista de los efectos conocidos de los AINEs en el sistema cardiovascular fetal (riesgo de cierre del conducto arterioso), el ketorolaco está contraindicado durante el embarazo o el parto.

No existen o hay un número limitado de datos sobre el uso de ketorolaco en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se han notificado anomalías congénitas en asociación con la administración de AINEs en el hombre, sin embargo, estas son de baja frecuencia y no siguen ningún patrón discernible.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementan desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia.

El ketorolaco cruza la placenta hasta aproximadamente el 10%.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ketorolaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. También se han notificado casos de constricción del ductus arterioso tras el tratamiento durante el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron al interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestres de la gestación, Ketorolaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Ketorolaco una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y de constricción del ductus arterioso tras la exposición al ketorolaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ketorolaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción prematura/cierre del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba).

La madre y el neonato, al final del embarazo, para:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un parto tardío o prolongado.

Consecuentemente, ketorolaco está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

##### Parto

El ketorolaco está contraindicado en el parto porque, a través de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia uterina.

Puede haber una mayor tendencia al sangrado tanto en la madre como en el niño (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se ha demostrado que el ketorolaco y sus metabolitos pasan al feto y la leche de los animales. El ketorolaco se ha detectado en la leche materna en concentraciones bajas, por lo que el ketorolaco está contraindicado en las madres en fase de lactancia.

#### Fertilidad

El uso de ketorolaco, como con cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, puede afectar a la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo investigación por infertilidad, se debe considerar dejar de usar ketorolaco.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia, fatiga, trastornos visuales, dolor de cabeza, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con ketorolaco, que puede tener una gran influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan estos u otros efectos similares, no deben conducir ni utilizar maquinaria.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, úlceras, perforación o hemorragia GI, a veces mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir en pacientes que reciban ketorolaco; las frecuencias de los eventos notificados son desconocidas, porque se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto.

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones	meningitis aséptica
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	trombocitopenia, púrpura, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico.	anafilaxis, reacciones anafilactoides (potencialmente mortales), reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, hipercalcemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	pensamiento anormal, depresión, insomnio, ansiedad, nerviosismo, reacciones psicóticas, sueños anormales, alucinaciones, euforia, capacidad de concentración disminuida, somnolencia, confusión, estimulación
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos, convulsiones, parestesia, hipercinesias, sabor anormal

Trastornos oculares	visión anormal, trastornos visuales, neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus, pérdida auditiva, vértigo
Trastornos cardíacos	palpitaciones, bradicardia, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	hipertensión, hipotensión, hematoma, enrojecimiento, palidez, hemorragia postoperatoria de la herida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	asma, disnea, edema pulmonar, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	úlceras pépticas, úlceras, perforación o hemorragia gastrointestinal (potencialmente mortal), náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, dolor / malestar abdominal, gastritis, melaena, hematemesis, estomatitis, estomatitis ulcerosa, eructosis, flatulencia, oesofagitis, ulceración gastrointestinal, sangrado rectal, pancreatitis, sequedad de boca, plenitud, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, prurito, urticaria, púrpura, angioedema, sudoración, reacciones que cursan con ampollas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Stevens-Johnson y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara), eritema multiforme, fotosensibilidad de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia, trastornos funcionales
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, aumento de la frecuencia urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, retención urinaria, oliguria, síndrome urémico hemolítico, dolor en el costado (con o sin hematuria ± azotemia)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	infertilidad femenina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	sed excesiva, astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección y dolor, fiebre, dolor de pecho, malestar, fatiga, aumento de peso
Exploraciones complementarias.	tiempo de sangrado prolongado, aumento de urea sérica, aumento de creatinina, pruebas anormales de función hepática

### Descripción de las reacciones adversas

#### *Infecciones e infestaciones*

Meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez de cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (ver sección 4.4).

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Las reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, erupción cutánea, hipotensión, edema laríngeo también pueden ocurrir en personas con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma y pólipos nasales).

#### *Trastornos vasculares*

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque el ketorolaco no ha demostrado aumentar los eventos trombóticos, como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes para excluir dicho riesgo.

#### *Trastornos renales y urinarios*

Al igual que con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales, pueden aparecer signos de insuficiencia renal, como por ejemplo, pero sin limitarse a, elevaciones de creatinina y potasio después de una dosis de ketorolaco.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

### **4.9. Sobredosis**

#### Signos y síntomas

Las sobredosis únicas de ketorolaco se han asociado de forma variada con dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlceras pépticas y/o gastritis erosiva y disfunción renal que se han resuelto después de la interrupción de la dosificación.

Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. La hipertensión, la insuficiencia renal aguda, la depresión respiratoria y el coma pueden ocurrir después de la ingestión de AINEs, pero son poco frecuentes.

También se han observado cefalea, dolor epigástrico, desorientación, excitación, somnolencia, mareos, acúfenos y desmayos.

Se han notificado casos raros de diarrea y convulsiones ocasionales.

Se han notificado reacciones anafilactoides con la ingesta terapéutica de AINEs y éstas pueden ocurrir después de una sobredosis.

#### Tratamiento

Los pacientes deben tratarse con atención sintomática y de apoyo después de una sobredosis de AINE. No hay antídotos específicos. La diálisis no elimina significativamente el ketorolaco del flujo sanguíneo.

Dentro de una hora después de ingerir una cantidad potencialmente tóxica, se debe considerar el carbón activado. Alternativamente, en adultos, se debe considerar el lavado gástrico dentro de la hora posterior a la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

Debe garantizarse una buena producción de orina. La función renal y hepática debe vigilarse estrechamente. Los pacientes deben ser observados durante al menos cuatro horas después de la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas. Las convulsiones frecuentes o prolongadas deben tratarse con diazepam intravenoso. Otras medidas pueden ser indicadas por la condición clínica del paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antireumáticos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Código ATC: M01AB15.

Ketorolaco es un potente agente analgésico de la clase antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No es un opioide y no tiene efectos conocidos sobre los receptores opioides. Su modo de acción es inhibir el sistema enzimático de la ciclooxigenasa y, por ende, la síntesis de prostaglandinas, y demuestra un efecto antiinflamatorio mínimo en su dosis analgésica.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Intramuscular

Después de la administración intramuscular, ketorolaco trometamol se absorbió rápida y completamente, con una concentración plasmática máxima promedio de 2,2 µg/ml que se produjo en un promedio de 50 minutos después de una dosis única de 30 mg. Las influencias de la edad, la función renal y hepática en la semivida plasmática terminal y el aclaramiento total medio se describen en la tabla a continuación (estimada a partir de una dosis única de 30 mg IM de ketorolaco).

Tipo de población	Aclaramiento total (l/h/kg) media (rango)	Semivida (h) media (rango)
Voluntarios sanos (n = 54)	0,023 (0,010 – 0,046)	5,3 (3,5 – 9,2)
Pacientes con insuficiencia hepática (n = 7)	0,029 (0,013 – 0,066)	5,4 (2,2 – 6,9)
Pacientes con insuficiencia renal (n = 25) (creatinina sérica 160 - 430 micromoles/l)	0,016 (0,005 – 0,043)	10,3 (5,9 – 19,2)
Pacientes sometidos a diálisis (n = 9)	0,016 (0,003 – 0,036)	13,6 (8,0 – 39,1)
Pacientes ancianos (n = 13) (edad media 72 años)	0,019 (0,013 – 0,034)	7,0 (4,7 – 8,6)

#### Intravenosa

La administración intravenosa de una dosis única de 10 mg de ketorolaco trometamol dio como resultado una concentración plasmática máxima media de 2,4 microgramos/ml a un promedio de 5,4 minutos después de la administración. La semivida de eliminación plasmática terminal fue de 5,1 horas, la distribución de volumen promedio de 0,15 l/kg y el aclaramiento plasmático total de 0,35 ml/min/kg.

La farmacocinética de ketorolaco en el hombre después de dosis únicas o múltiples es lineal. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se logran después de la administración cada seis horas durante un día. No se produjeron cambios en el aclaramiento con la dosificación crónica. La vía principal de excreción de ketorolaco y sus metabolitos es renal: el 91,4% (media) de una dosis determinada se encuentra en la orina y el 6,1% (media) en las heces.

Más del 99% del ketorolaco en plasma está unido a proteínas en un amplio rango de concentración.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de 18 meses en ratones con dosis orales de ketorolaco trometamol a 2 mg/kg/día (0,9 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis IM o IV recomendada de 30 mg cuatro veces al día, según el área bajo la curva de concentración de plasma [AUC]), y un estudio de 24 meses en ratas a 5 mg/kg/día (0,5 veces el AUC humano), no mostró evidencia de tumorigenidad.

Ketorolaco trometamol no fue mutagénico según la prueba de Ames, la síntesis y reparación de ADN no programadas, y en los ensayos de mutación directa. Ketorolaco trometamol no causó la rotura del cromosoma en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón. A 1590 microgramo/ml y en concentraciones más altas, ketorolaco trometamol aumentó la incidencia de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

El deterioro de la fertilidad no se produjo en ratas macho o hembra en dosis orales de 9 mg/kg (0,9 veces el AUC humano) y 16 mg/kg (1,6 veces el AUC humano) de ketorolaco trometamol, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos estudiados a dosis maternas tóxicas de ketorolaco. En rata, se observó prolongación del período de gestación y/o retraso del parto.

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de la pérdida antes y después de la implantación y la letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Etanol 96%  
Cloruro de sodio  
Edetato de disodio  
Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico (soluciones 1M para ajustar pH).  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Ketorolaco no debe mezclarse en un volumen pequeño (por ejemplo, en una jeringa) con sulfato de morfina, clorhidrato de petidina, clorhidrato de prometazina o hidrocloreuro de hidroxicina, ya que puede producirse precipitación del ketorolaco de la solución.

Es compatible con cloruro de sodio al 0,9%, glucosa al 5%, soluciones de Ringer y de Ringer lactato. La compatibilidad de ketorolaco con otros medicamentos es desconocida.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 48 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato y generalmente no debería superar las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conserve las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

No lo use si hay partículas presentes. Se permiten periodos de bajas temperaturas a corto plazo (hasta 3 semanas) hasta -20°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio ámbar tipo I de 1 ml.  
Tamaño del envase: 5, 6 o 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna instrucción especial.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi España, S.A.U.  
Marina 16-18  
08005 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)