

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Ketorolaco trometamol 30 mg

Excipientes:

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Etanol 100 mg

Sodio 1,71 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Las ampollas son de vidrio incoloro y transparente conteniendo un líquido incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable está indicado para:

Tratamiento a corto plazo del dolor moderado o severo en postoperatorio.

Tratamiento del dolor causado por el cólico nefrítico.

4.2. Posología y forma de administración

Administración intravenosa o intramuscular.

En general, los efectos adversos se pueden reducir si se utilizan las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de los síntomas (ver sección 4.4).

El tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable debe iniciarse en el medio hospitalario. La duración máxima del tratamiento no debe superar los 2 días. En el caso de pasarse posteriormente a tratamiento oral, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días.

En el tratamiento del dolor causado por el cólico nefrítico se recomienda una dosis única de 30 mg por vía im o iv.

La dosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable deberá ajustarse de acuerdo con la severidad del dolor y la respuesta del paciente procurando administrar la dosis mínima eficaz. La dosis inicial recomendada de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable por vía im o iv es de

10 mg seguidos de dosis de 10-30 mg cada 4 a 6h, según las necesidades para controlar el dolor. En casos de dolor intenso o muy intenso la dosis inicial recomendada es de 30 mg de ketorolaco.

La dosis máxima diaria recomendada es de 90 mg para adultos no ancianos y de 60 mg en ancianos.

En aquellos pacientes que hayan recibido ketorolaco por vía parenteral y se les pase a tratamiento oral, la dosis diaria total combinada de las dos presentaciones oral y parenteral, no superará los 90 mg en el adulto y los 60 mg en el anciano.

En la mayoría de los pacientes, la terapia intramuscular o intravenosa con ketorolaco proporciona la analgesia adecuada. Sin embargo, pueden utilizarse conjuntamente analgésicos opiáceos cuando, por la intensidad del dolor las dosis máximas recomendadas de ketorolaco no son suficientes o bien se pretende reducir los requerimientos de opiáceos.

Esta administración concomitante estaría indicada en el postoperatorio inmediato cuando el dolor es más severo.

Cuando se administra morfina en asociación con ketorolaco, la dosis diaria necesaria de morfina se reduce considerablemente.

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable puede administrarse como bolus directo en inyección de no menos de 15 segundos de duración. El inyectable es compatible con solución salina, con soluciones de dextrosa 5%, Ringer, Ringer con lactato o soluciones de Plasmalyte. Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable es farmacéuticamente compatible con aminofilina, lidocaína clorhidrato, morfina sulfato, meperidina clorhidrato, dopamina clorhidrato, insulina y heparina sódica, cuando se mezclan en soluciones intravenosas en frascos o bolsas de infusión estándar. No debe mezclarse en la misma jeringa ketorolaco con morfina sulfato, meperidina, prometacina clorhidrato o hidroxicina clorhidrato ya que puede producirse precipitación del ketorolaco de la solución.

La inyección i.m. debe administrarse de forma lenta y profunda en el músculo.

Dado que pueden producirse reacciones alérgicas (desde broncoespasmo hasta choque anafiláctico), es necesario tener inmediatamente disponibles las necesarias medidas terapéuticas cuando se administre la primera dosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable (ver sección 4.3). Contraindicaciones y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ancianos (> 65 años): Dado que los ancianos pueden eliminar peor el ketorolaco y ser más sensibles a los efectos secundarios de los AINE, se recomienda extremar las precauciones y utilizar dosis menores en los ancianos (en el límite inferior del intervalo posológico recomendado). Se recomienda no superar una dosis diaria total de 60 mg.

Pacientes con insuficiencia renal: Dado que el ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, su aclaramiento plasmático está disminuido en los pacientes con menor aclaramiento de creatinina. Ketorolaco está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica >442 $\mu\text{mol/l}$). En cuanto a los pacientes con menor grado de insuficiencia renal (creatinina sérica = 170-442 $\mu\text{mol/l}$), deben recibir dosis menores de ketorolaco (la mitad de la dosis recomendada, sin superar una dosis diaria total de 60 mg), con determinaciones periódicas de las pruebas de función renal. La diálisis apenas permite eliminar el ketorolaco de la sangre.

Niños y adolescentes menores de 16 años

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ketorolaco en niños. Por lo tanto, no se recomienda su administración a menores de 16 años

4.3. Contraindicaciones

- El ketorolaco está contraindicado en pacientes con úlcera péptica, o antecedentes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal.
- Hipersensibilidad al ketorolaco trometamol u otros antiinflamatorios no esteroideos. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pudiendo inducir a reacciones alérgicas graves (se han observado reacciones anafilácticas graves) (ver sección 4.4)
- En pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINEs)
- Al igual que otros AINEs, ketorolaco trometamol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (creatinina sérica > 442 µmol/l).
- Debido a la inhibición de la función plaquetaria su uso está contraindicado en pacientes con diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación. No debe emplearse en pacientes con hemorragia cerebral (ver sección 4.4)
- Uso durante el parto, durante el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Debido a su efecto como antiagregante plaquetario, ketorolaco trometamol está contraindicado como analgésico profiláctico antes o durante la intervención quirúrgica debido al incremento del riesgo de hemorragia.
- La formulación parenteral de ketorolaco trometamol está contraindicada para administración epidural o intratecal, debido a que contiene alcohol.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar la administración concomitante de Ketorolaco trometamol Accord con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

En general, los efectos adversos se pueden reducir si se utilizan las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de los síntomas (ver riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más abajo y sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada:

Esta población tiene una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal (ver sección 4.2).

Sangrado, úlcera y perforación gastrointestinal: se han notificado sangrado, úlcera o perforación GI que pueden ser mortales, durante el tratamiento con AINE, con o sin síntomas previos o antecedentes gastrointestinales previos.

Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales:

En pacientes tratados con AINES, incluyendo Ketorolaco trometamol Accord, se ha producido hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación, que pueden ser mortales. Estas alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, incluso sin síntomas previos o sin antecedentes gastrointestinales graves.

Los pacientes ancianos sufren con mayor frecuencia las reacciones adversas de los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales. Los pacientes debilitados parecen tolerar peor la ulceración o la hemorragia.

La mayoría de los casos notificados de acontecimientos gastrointestinales con desenlace mortal asociados con antiinflamatorios no esteroideos se han producido en pacientes ancianos o debilitados. El incremento de la dosis de AINES, incluido este medicamento, aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente en aquellos complicados con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en los ancianos.

Las evidencias epidemiológicas muestran que ketorolaco a las dosis recomendadas puede asociarse con un riesgo más elevado de toxicidad gastrointestinal grave, en comparación con dosis equivalentes de otros AINE, especialmente cuando se ha utilizado en indicaciones o durante periodos de tiempo prolongados distintos de los autorizados (ver secciones 4.1 y 4.2.).

Al igual que con otros AINES, la incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales puede incrementarse con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. El riesgo clínico de de hemorragia gastrointestinal grave es dependiente de la dosis. Esto es particularmente evidente en pacientes ancianos que reciben dosis diarias medias mayores de 60 mg de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica tienen más posibilidades de presentar complicaciones gastrointestinales graves durante el tratamiento con de Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Los pacientes con alto riesgo de efectos adversos gastrointestinales tratados con ketorolaco deben iniciar el tratamiento a la dosis más baja recomendada. Se debe considerar la combinación con agentes gastroprotectores (p.ej.: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes y también para aquellos que requieran la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que aumenten el riesgo gastrointestinal (ver sección 4.5).

Deberá tenerse máxima precaución y considerar la combinación con agentes gastroprotectores en pacientes que reciban concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinales, como heparina a dosis profilácticas, antiagregantes plaquetarios, pentoxifilina, corticosteroides por vía sistémica, trombolíticos, y antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. (ver también medicamentos cuyo uso concomitante está contraindicado, en sección 4.3) (ver sección 4.5.).

Se instruirá a todos los pacientes, especialmente si son ancianos, que deberán comunicar a su médico si aparecen síntomas de tipo abdominal (especialmente los que pueden ser indicativos de hemorragia digestiva), durante el tratamiento.

En el caso de que en pacientes tratados con ketorolaco se sospeche una hemorragia o úlcera gastrointestinal, deberá suspenderse el tratamiento de inmediato (ver sección 4.3.).

Los AINE deben administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos procesos pueden exacerbarse (ver sección 4.8.)

Efectos renales

Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolaco puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina.

Debido a que el ketorolaco y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los pacientes con una insuficiencia renal importante no deberían ser tratados con ketorolaco. En caso de administrarse a pacientes con insuficiencia renal, deberá reducirse la dosis y monitorizar la función renal ya que el aclaramiento del ketorolaco disminuye en proporción a la reducción del aclaramiento de creatinina. En pacientes con valores de creatinina sérica que oscilan desde 1,9 a 5,0 mg/dl, el aclaramiento del ketorolaco se reduce a aproximadamente la mitad.

Las prostaglandinas son responsables del mantenimiento del flujo renal en condiciones de hipovolemia o deshidratación. La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en estas situaciones puede dar lugar a un deterioro de la función renal al disminuir el flujo renal. Por esta razón no deben administrarse AINEs en pacientes que han sufrido pérdida considerable de sangre o sufren una deshidratación severa.

En estos pacientes, la administración de Ketorolaco trometamol Accord o de otros AINEs puede originar una reducción dependiente de la dosis de la formación de las prostaglandinas renales provocando una descompensación o fallo renal. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos con alteración de la función renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que estén tomando diuréticos y los ancianos (ver sección 4.3). Por lo general, estos efectos desaparecen tras la interrupción del tratamiento con Ketorolaco trometamol Accord o con los otros antiinflamatorios no esteroideos.

Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el uso de ketorolaco puede asociarse a la aparición de efectos indeseables de la enfermedad renal que puede ocasionar nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Pueden aparecer otras alteraciones renales.

Retención hídrica/sodio en patologías cardiovasculares y edema periférico

Deberá tenerse precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca ya que se han notificado casos de retención hídrica y edema asociados al tratamiento con AINEs.

El tratamiento con AINEs, incluido ketorolaco puede producir retención hídrica, hipertensión y edema periférico, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca (ver sección 4.3), hipertensión o patología similar.

Efectos hematológicos

Deberá tenerse máxima precaución si se administra Ketorolaco trometamol Accord a pacientes que tengan trastornos en la coagulación y se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes. La administración

concomitante de este medicamento con un tratamiento que afecte a la hemostasia, incluyendo dosis terapéuticas de tratamiento con anticoagulantes (warfarina), dosis profilácticas bajas de heparina (2500-5000 unidades dos veces al día) y dextranos, puede aumentar el riesgo de hemorragia aunque los estudios no demuestran una interacción significativa entre Ketorolaco trometamol y warfarina o heparina. El tratamiento de estos pacientes con este medicamento se debe hacer con extrema precaución, y estos pacientes deben ser estrechamente vigilados (ver sección 4.5).

Los pacientes que se hallan bajo tratamiento con anticoagulantes dicumarínicos o heparina a dosis plenas pueden presentar un mayor riesgo de sangrado cuando se administren junto con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. (ver sección 4.3.). Pacientes que reciben dosis bajas de heparina (2500-5000 UI. por vía subcutánea, dos veces al día) parecen asociarse con un riesgo inferior (ver sección 4.5.). En voluntarios sanos, la administración conjunta de heparina 5000 UI. subcutánea no ocasionó aumento significativo en el tiempo de sangría ni en la prueba de cefalina-caolin.

El ketorolaco no afecta el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina.

En la administración posoperatoria del ketorolaco por vía intramuscular realizada en ensayos clínicos controlados, la incidencia de hemorragias clínicamente significativas fue similar a la observada en los grupos control. Se han comunicado ocasionalmente casos de hemorragia al administrar el ketorolaco en el postoperatorio inmediato.

Durante la experiencia post-comercialización, se ha comunicado la aparición de hematomas postoperatorios y otros signos de sangrado de heridas al administrar la solución inyectable de Ketorolaco trometamol en perioperatorio.

Debido al riesgo de sangrado, se recomienda tener precaución cuando se requiera una hemostasia estricta teniendo en cuenta la actividad farmacológica de los inhibidores de la ciclooxigenasa

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se deberá tener precaución y hacer un seguimiento adecuado de los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada ya que se han notificado casos de retención hídrica y edema asociados al tratamiento con AINEs.

Los resultados epidemiológicos y de los ensayos clínicos sugieren que el uso de coxibs y de algunos AINEs (especialmente a dosis altas) puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Aunque no se ha demostrado que ketorolaco aumente la incidencia de acontecimientos trombóticos como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes que lo excluyan de dicho riesgo.

Los pacientes con hipertensión incontrolada, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con Ketorolaco trometamol Accord tras una valoración exhaustiva. Esto también debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Efectos hepáticos

El tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, así como elevaciones significativas de la

SGOT y SGPT. En caso de aparición de evidencia clínica o de manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash cutáneo, etc.) indicativas de disfunción hepática, deberá suspenderse el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia hepática debida a cirrosis no se producen cambios clínicamente importantes en el aclaramiento plasmático durante la administración de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Reacciones cutáneas graves

Muy raramente pueden aparecer reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINE (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. Se debe instruir al paciente de que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.

Reacciones anafilácticas

Pueden presentarse reacciones anafilácticas, incluyendo aunque no limitadas a, anafilaxis, broncoespasmo, rubor, rash, hipotensión, edema laríngeo y angioedema, tanto en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a ketorolaco trometamol o a otros AINES, como en pacientes sin esta historia. (Ver sección 4.3.). Estas reacciones también pueden presentarse en pacientes con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (p.ej. asma) y pólipos nasales.

Las reacciones anafilácticas, como la anafilaxia, pueden ser mortales (ver sección 4.3). Por lo tanto, Ketorolaco trometamol Accord se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de asma y en pacientes con síndrome parcial o completo de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo.

Otras precauciones

Deben extremarse las precauciones cuando se administre simultáneamente metotrexato, pues algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato y pueden potenciar su toxicidad (ver sección 4.5.).

Ketorolaco trometamol Accord contiene etanol y sodio.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada ampolla de 1ml. La cantidad en volumen de este medicamento es equivalente a menos de 3 ml de cerveza o 2 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda su uso concomitante con:

Otros AINE, incluyendo ácido acetil-salicílico: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, incluyendo ácido acetil-salicílico a cualquier dosis y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como los dicumarínicos, sobre el tiempo de sangrado. Los pacientes que se hallan bajo tratamiento con anticoagulantes a dosis plenas pueden presentar un mayor riesgo de sangrado cuando se administren junto con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable, y su uso concomitante está contraindicado. En estudios clínicos en los que se administraron ketorolaco y heparina a dosis profilácticas no se observaron cambios significativos en la farmacocinética o farmacodinamia de estos fármacos. (ver sección 4.4.)

Antiagregantes plaquetarios (como ácido acetil-salicílico, ticlopidina, o clopidogrel): los AINEs no deben combinarse con antiagregantes plaquetarios debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria, que puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.). Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable reduce las concentraciones de tromboxano y prolonga el tiempo de sangría.

A diferencia del ácido acetilsalicílico, el efecto inhibitor de la función plaquetaria desaparece al cabo de 24 ó 48 horas después de suspender el tratamiento con Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Pentoxifilina: durante el seguimiento postcomercialización, se han notificado dos casos de sangrado gastrointestinal severo en pacientes que estaban tomando pentoxifilina. Aunque no está claramente establecida tal interacción, no se aconseja la administración concomitante de pentoxifilina con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Probenecida: la administración conjunta da lugar a una reducción del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución del ketorolaco así como un incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media del fármaco

Litio: los AINE, incluido ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable, pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta

Precauciones:

Corticosteroides: Aumento del riesgo úlcera o hemorragia digestiva (ver sección 4.4.)

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4.)

Antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina: pueden incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.)

Metotrexato: la administración concomitante de ketorolaco y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen la secreción tubular de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad (ver sección 4.4.)

Antihipertensivos, incluidos los diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) o los betabloqueantes: Los AINE pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida). La ocurrencia de estas interacciones debe ser tenida en cuenta en pacientes que reciban ketorolaco con un diurético o alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada

y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante (ver secciones 4.3. y 4.4.)

Furosemida: ketorolaco por vía parenteral disminuyó en un 20% la respuesta diurética a la furosemida en voluntarios sanos normovolémicos, de modo que se recomienda extremar las precauciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ketorolaco Trometamol no modifica la unión de la digoxina a las proteínas.

Estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 µg/ml) se produce una reducción de la unión del Ketorolaco a proteínas de aproximadamente un 99,2 - 97,5%. Esto supone la posibilidad de que se dupliquen las concentraciones plasmáticas de ketorolaco libre.

Por el contrario, la digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína y tolbutamida, a concentraciones terapéuticas, no modifican la unión del Ketorolaco Trometamol a las proteínas plasmáticas.

La administración concomitante de Ketorolaco trometamol con un tratamiento que afecte a la hemostasia, incluyendo dosis terapéuticas de tratamiento con anticoagulantes (warfarina), dosis profilácticas bajas de heparina (2500-5000 unidades dos veces al día) y dextranos, puede aumentar el riesgo de hemorragia aunque los estudios no demuestran una interacción significativa entre este medicamento y warfarina o heparina (ver sección 4.4).

Se ha demostrado que Ketorolaco trometamol reduce la necesidad de la administración concomitante de analgésicos opioides para aliviar el dolor postoperatorio.

La administración oral de comprimidos de Ketorolaco trometamol después de una comida rica en grasas disminuyó el pico de concentración de ketorolaco y retrasó alrededor de 1 hora el tiempo en que se alcanza dicha concentración.

Los antiácidos no afectaron al grado de absorción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

El uso de ketorolaco trometamol, con cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa/ prostaglandinas, puede afectar a la fertilidad y no se recomienda en mujeres que pretendan quedarse embarazadas.

Se debe considerar la retirada de este medicamento en aquellas mujeres que tengan dificultad para quedarse embarazadas, o se encuentren sometidas a un tratamiento de fertilidad.

Embarazo

El uso de ketorolaco trometamol con cualquier medicamento está contraindicado durante el parto, durante el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia (ver sección 4.3).

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroquiasis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Se ha demostrado en animales que la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas aumenta las pérdidas antes y después de la implantación y la muerte embrionaria. Además, se ha notificado un aumento en la incidencia de varias malformaciones en animales, incluidas cardiovasculares, cuando

se administraron inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis. 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 y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

2) Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Y a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

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

El ketorolaco atraviesa aproximadamente en un 10% la barrera placentaria.

Parto

Ketorolaco trometamol accord está contraindicado durante el parto ya que por inhibir la síntesis de prostaglandinas, puede perjudicar a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, con lo que aumentaría el riesgo de metrorragia (ver sección 4.3).

Lactancia

Se ha demostrado que el ketorolaco y sus metabolitos pasan al feto y a la leche de los animales.

Se ha detectado que el ketorolaco se excreta en la leche humana en bajas concentraciones, por lo tanto, está contraindicado en madres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. Por este motivo, especialmente al principio del tratamiento, se recomienda precaución al conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de aparición de las siguientes reacciones adversas es desconocida debido a que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los pacientes tratados con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones

mortales, en particular en ancianos (ver sección 4.4.). Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, eructos, esofagitis, ulceración gastrointestinal, rectorragia, pancreatitis, sequedad de boca, sensación de plenitud, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.). Con menos frecuencia, se ha observado gastritis.

Infecciones: meningitis aséptica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hiperpotasemia e hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, mareo, cefalea, hipercinesia, parestesias, disgeusia.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, depresión, insomnio, euforia, alucinaciones, reacciones psicóticas, somnolencia, disminución de la capacidad de concentración, nerviosismo.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, “dolor de riñones” (con hematuria e hiperazoemia o sin ellas), polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria, síndrome hemolítico urémico..

Al igual que sucede con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden aparecer signos de insuficiencia renal (p. ej.: elevación de las concentraciones de creatinina y potasio) tras una dosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Trastornos cardíacos: palpitaciones, bradicardia e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3 y sección 4.4).

Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión, hematomas, rubefacción, palidez, hemorragia posquirúrgica.

Los resultados epidemiológicos y de los ensayos clínicos sugieren que el uso de coxibs y de algunos AINEs (especialmente a dosis altas) puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Aunque no se ha demostrado que ketorolaco aumente la incidencia de acontecimientos trombóticos como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes que lo excluyan de dicho riesgo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: infertilidad femenina.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma bronquial, disnea, edema pulmonar, epistaxis.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: muy raramente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cutánea de tipo vesículo-ampollosas, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4.).

Dermatitis exfoliativa, exantema maculopapular, prurito, urticaria, púrpura, angioedema, sudación, eritema facial.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, rubefacción, erupción, hipotensión, edema laríngeo. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: , trombocitopenia.

Trastornos oculares: alteraciones de la vista.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, hipoacusia, vértigo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, polidipsia, dolor torácico.

Exploraciones complementarias: elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina, elevación de las concentraciones de potasio, aumento de peso, prolongación del tiempo de sangría, alteración de las pruebas funcionales hepáticas.

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Con sobredosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable se han descrito los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera gastroduodenal, gastritis erosiva y disfunción renal; todos ellos desaparecieron tras retirar el fármaco.

Puede aparecer sangrado gastrointestinal. En raras ocasiones, después de la ingestión de AINEs, puede aparecer hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma.

Tras la ingestión terapéutica de AINEs se han notificado reacciones anafilácticas, que también podrían aparecer después de una sobredosis.

Ketorolaco trometamol no es un agonista ni antagonista de los narcóticos, estando desprovisto de actividad central del tipo opiáceo. Por lo tanto no produce adicción. No se han descrito síntomas de abstinencia tras suspender de forma brusca el tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

Tratamiento

Tras la sobredosis con AINEs, se aplicará a los pacientes un tratamiento sintomático y de soporte. No hay antidotos específicos. La diálisis apenas permite eliminar el ketorolaco de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Código ATC: M01AB15

Ketorolaco trometamol, principio activo de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Su mecanismo de acción es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y por tanto de la síntesis de las prostaglandinas. A pesar de poseer actividad antipirética y antiinflamatoria, a las dosis analgésicas el efecto antiinflamatorio del ketorolaco es menor que el de otros AINE's.

Ketorolaco es un mezcla racémica de los enantiómeros (-)S y (+)R, siendo la forma S la que posee actividad analgésica. Ketorolaco no produce efectos significativos sobre el SNC en animales, y no posee propiedades sedantes ni ansiolíticas.

No es un opiáceo y no tiene efectos conocidos sobre los receptores opiáceos centrales. No posee efectos intrínsecos sobre la respiración y no incrementa la depresión respiratoria ni la sedación relacionada con los opiáceos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ketorolaco trometamol se absorbe rápida y completamente por vía oral y parenteral. Su efecto analgésico aparece en la primera media hora de su administración intramuscular, alcanza su grado máximo a las 1-2 horas y se mantiene durante 4-6 horas. La máxima concentración plasmática (2,2 µg/ml), tras su administración intramuscular, aparece a los 50 minutos después de una dosificación única de 30 mg y a los 5,4 minutos después de su administración intravenosa (2,4 µg/ml).

Distribución

La farmacocinética del ketorolaco en el hombre tras dosis únicas o múltiples es lineal, alcanzándose niveles estacionarios tras su administración 4 veces al día.

El ketorolaco se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas con un volumen de distribución medio de 0,15 l/kg tras una administración i.v. e i.m. de una dosis de 10 mg a voluntarios jóvenes sanos. La unión a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración. No se espera que el ketorolaco trometamol desplace de forma significativa la unión de otros medicamentos a proteínas ya que se trata de un fármaco muy potente que se encuentra en el plasma en bajas concentraciones.

Prácticamente todo lo que circula en el plasma está en forma de ketorolaco (96%) o de p-hidroxiketorolaco (farmacológicamente inactivo)

El ketorolaco atraviesa la placenta aproximadamente hasta un 10% y ha sido detectado en la leche materna en bajas concentraciones (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).

Biotransformación

El ketorolaco se metaboliza principalmente en el hígado. La ruta metabólica principal del ketorolaco en humanos es la conjugación del ácido glucurónico. La p-hidroxilación es una ruta adicional menor.

Eliminación

El ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Alrededor del 92 % de la dosis se elimina en la orina (aproximadamente un 40% como metabolitos y un 60% del ketorolaco permanece inalterado) y el resto (aproximadamente el 6%) se elimina en heces.

La semivida del fármaco es de aproximadamente 5 horas en adultos y de 7 horas en el anciano.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La influencia de la edad y la función hepática y renal sobre el aclaramiento y la semivida puede observarse en la siguiente tabla que recoge valores medios de dichos parámetros, estimados tras dosis únicas intramusculares de 30 mg:

	Aclaramiento total (l/h/Kg)	Semivida (horas)
Voluntarios sanos	0,023	5,3
Pacientes con insuficiencia hepática	0,029	5,4
Pacientes con insuficiencia renal	0,016	9,6
Pacientes sometidos a diálisis	0,016	13,6
Pacientes ancianos (edad media 72 años)	0,019	7,0

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han apreciado signos de teratogenia tras administrar dosis tóxicas de ketorolaco a ratas y conejas preñadas. En las ratas se observó una prolongación de la gestación y un retraso del parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol

Cloruro sódico

Agua para inyectables

Hidróxido sódico para ajustar pH

6.2. Incompatibilidades

Tal y como se indica en el apartado de posología, el ketorolaco no debe mezclarse en volúmenes pequeños, tal y como la misma jeringa, con morfina, meperidina, prometacina o hidroxicina ya que puede producirse precipitación del ketorolaco de la solución.

6.3. Periodo de validez

El período de caducidad es de 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable: envases conteniendo 6 ó 100 ampollas de vidrio con 1 ml de solución inyectable.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70098

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

Septiembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021