

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

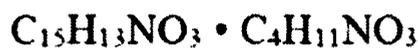
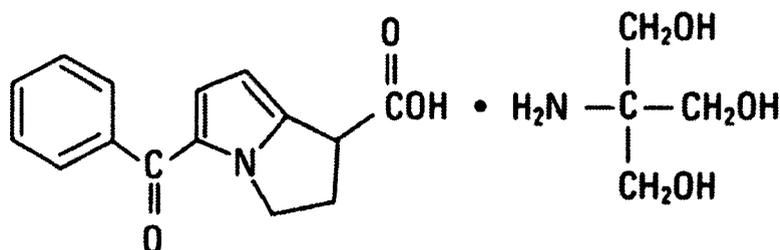
BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nombre: Burten SL Comprimidos Sublinguales 30 mg.

Principio Activo: Ketorolaco Trometamol 30 mg.

Excipientes: Manitol, almidón de maíz, esencia de menta, estearato de magnesio, crospovidona, celulosa microcristalina, ~~sodio~~ estearil fumarato de sodio, sucralosa, dióxido de silicio coloidal, c.s.

Estructura química:**Fórmula molecular del principio activo:**

Ácido ~~(±)~~ 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, ~~compuesto con~~ 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol (1:1).

Fórmula empírica:

$C_{19}H_{24}N_2O_6$.

Peso Molecular:

376,4 g/mol.

Forma Farmacéutica:

Comprimidos sublinguales.

Clasificación:

Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroidal (AINE).

Indicaciones:

Manejo a corto plazo del dolor post-operatorio agudo, moderado a severo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinámica

Ketorolaco Trometamol es una droga antiinflamatoria no esteroidea, químicamente relacionada con la indometacina y la tolmetina. Los AINEs actualmente disponibles inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa, conduciendo a la formación disminuida de precursores de la síntesis de prostaglandina y de los tromboxanos del ácido araquidónico. La reducción resultante de la síntesis y la actividad de prostaglandina puede ser responsable, por lo menos en parte, de muchos de los efectos adversos, así como los terapéuticos de estos fármacos. Probablemente, la analgesia es producida vía una acción periférica en la que el bloqueo de la generación del impulso del dolor resulta de la actividad disminuida de prostaglandina. Sin embargo, la inhibición de la síntesis o las acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor al estímulo mecánico o químico también pueden contribuir al efecto analgésico. Ketorolaco Trometamol presenta acciones antiinflamatorias y antipiréticas, las que, conjuntamente con sus efectos analgésicos puede enmascarar el comienzo y/o la progresión de una infección. Ketorolaco Trometamol inhibe la agregación plaquetaria. Este efecto es reversible (contrariamente a la inhibición plaquetaria inducida por ácido acetilsalicílico, que persiste durante la vida de las plaquetas expuestas). La recuperación de la función plaquetaria habitualmente ocurre en el plazo de 24 a 48 horas después de la discontinuación de Ketorolaco Trometamol.

Farmacocinética

Ketorolaco Trometamol posee una farmacocinética lineal. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se alcanzan dentro de 24 horas tras una administración cada 6 horas.

Absorción: La absorción vía oral es rápida (más rápida que después de la administración I.M. en algunos individuos) y completa. La velocidad, pero no la magnitud de la absorción, es reducida cuando la medicación es tomada con una comida de alto contenido de grasa. La absorción no es alterada por la administración concurrente de un antiácido.

Ketorolaco Trometamol alcanza una C_{max} de 0,87 $\mu\text{g/mL}$ y un T_{max} de 44 minutos posterior a una dosis única de 10 mg. La vida media plasmática ($T_{1/2}$) es de 5,3 horas en los adultos jóvenes de 6,1 horas en sujetos de edad avanzada.

Ketorolaco Trometamol administrado por vía sublingual se absorbe más rápidamente (T_{max} 0,468 horas o 28 minutos) que vía intramuscular (T_{max} 0,981 horas o 59 minutos), con una extensión de la absorción similar para ambas vías. El $T_{1/2}$ es de 5,44 horas para la vía sublingual.

Distribución: El volumen de distribución del racemato de Ketorolaco Trometamol en pacientes con función renal normal es de 0,15 a 0,33 L/kg de peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal, el volumen de distribución del enantiómero S activo de Ketorolaco es el doble que en individuos con función renal normal, y el volumen de distribución del enantiómero R es aproximadamente un 20% mayor. La penetración de Ketorolaco Trometamol a través de la barrera hematoencefálica es escasa; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son del 0,2% o menos de las alcanzadas en el plasma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

En la leche materna, las máximas concentraciones de 7,3 ng/mL (0,019 μ moles/L) 2 horas después de la primera dosis y 7,9 ng/mL (0,021 μ moles/L) 2 horas después de quinta dosis fueron medidos en la leche materna en mujeres que recibieron 10 mg de Ketorolaco Trometamol oral, 4 veces por día. Sin embargo, en el 40% de los individuos sometidos a prueba, la concentración en la leche materna no alcanzó el límite de detección de 5 ng/mL (0,013 μ moles/L).

La unión a proteínas plasmáticas observada es muy alta (mayor que 99%).

Metabolismo: Básicamente hepático. Menos del 50% de la dosis es metabolizada. Los principales metabolitos son un conjugado glucurónico que también puede ser formado en el riñón y p-hidroxi-Ketorolaco. Ningún metabolito tiene una actividad analgésica significativa.

Eliminación: La principal vía de excreción de Ketorolaco y sus metabolitos es la orina (61%). El resto es excretado por la bilis.

3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Ketorolaco Trometamina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no debe administrarse a pacientes que han sufrido de síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmos y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoides a ácido acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas y severas.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Pacientes con cuadros hipovolémicos o de deshidratación aguda.
- Enfermedad ulcerosa gastroduodenal o con antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva.
- Antecedentes de trastornos de la coagulación.
- No debe administrarse AINEs (con excepción de ácido acetilsalicílico) en pacientes en el período post-operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.
- **KETOROLACO no debe ser empleado en pacientes que han experimentado asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas asociadas al empleo de aspirina o cualquier otro AINE. Se han reportado algunos casos severos o raramente fatales de reacciones de tipo anafilactoides relacionadas al empleo de AINEs.**
- **Por su efecto antiagregante plaquetario, KETOROLACO está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención o durante la intervención quirúrgica mayor, dado el riesgo de hemorragia.**
- **KETOROLACO inhibe la función plaquetaria por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con hemorragia cerebral, diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación y riesgo de sangrado.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

- **KETOROLACO no debe utilizarse asociado con otros AINEs ni con ácido acetil-salicílico, debido al riesgo aumentado de padecer reacciones adversas.**
- **La administración conjunta de KETOROLACO y probenecid, debido al incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media de KETOROLACO.**
- **La administración concomitante de pentoxifilina con KETOROLACO, debido al riesgo de sangrado gastrointestinal.**
- **KETOROLACO está contraindicado durante el parto y el trabajo de parto previo, debido a que el efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas, puede afectar la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, con el consiguiente aumento del riesgo de padecer hemorragia uterina.**

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La duración total del tratamiento no debe ser mayor a los 5 días. El uso de KETOROLACO no está indicado en pediatría.

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangrado, 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 a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.
- **KETOROLACO no debe administrarse a pacientes con alergia a la aspirina.**
- Se han producido reacciones anafilactoides en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que habían experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmos potencialmente fatales después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.
- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, debe evaluarse cuidadosamente la condición de pacientes antes de prescribir estos medicamentos.
- Se recomienda su uso a corto plazo ya que en los pacientes tratados crónicamente (>3 meses), el riesgo de úlcera gastroduodenal, hemorragia y perforación aumenta en forma notable. Los pacientes ancianos o debilitados toleran las ulceraciones y hemorragias menos que los más jóvenes, habiéndose constatado más accidentes gastrointestinales fatales en ese grupo etario.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, debe usarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y los médicos deben permanecer alertas a los signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante el tratamiento con AINEs y rápidamente iniciar una evaluación adicional y/o tratamiento en caso que se sospeche algún efecto adverso gastrointestinal grave. Este tratamiento debe incluir la suspensión de KETOROLACO hasta que se descarte un evento adverso GI grave. Para los pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapias alternativas que no impliquen el uso de AINE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

- Debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal o con antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión.
- Las modificaciones de las enzimas hepáticas (aumento de GOT y GPT) pueden ser transitorias o no, por lo que en estos casos los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia.
- Ketorolaco Trometamol inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, ~~pero la incidencia de hemorragias post operatorias es muy baja (0,4% contra 0,2% control). Sin embargo, por lo que~~ debe utilizarse con precaución en el pre-operatorio. **Debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasia y que los AINE afectan la agregación plaquetaria, el uso de KETOROLACO en pacientes que tienen trastornos de la coagulación debe llevarse a cabo con mucho cuidado. Dichos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.**
- Los pacientes que se encuentran recibiendo dosis terapéuticas de anticoagulantes (por ejemplo, heparina o derivados de dicumarol) tienen un mayor riesgo de complicaciones de sangrado si se administra KETOROLACO al mismo tiempo, por lo tanto, los médicos deben administrar la terapia concomitante, sólo bajo cuidado extremo.
- **Los pacientes que se encuentran recibiendo dosis terapéuticas de anticoagulantes (por ejemplo, heparina o derivados de dicumarol) tienen un mayor riesgo de complicaciones de sangrado si se administra KETOROLACO al mismo tiempo, por lo tanto, los médicos deben administrar la terapia concomitante, sólo bajo cuidado extremo. El uso concomitante de KETOROLACO y terapias que afecten a la hemostasia, incluyendo profilaxis con heparina a dosis bajas (2.500 a 5.000 unidades cada 12 horas), warfarina y dextranos no se han estudiado ampliamente, pero se supone que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de sangrado. Hasta que los datos de estos estudios estén disponibles, los médicos deben sopesar en estos pacientes, los beneficios frente a los riesgos asociados al uso de la terapia concomitante y sólo deben emplearse con extrema precaución. Los pacientes que reciben terapia que afecta a la hemostasia deben ser vigilados de cerca.**
- Se deberá realizar ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años, en sujetos con un peso menor a 50 kg y en pacientes con elevación de la creatinina sérica (1,9 – 5,0 mg/dL). En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg por un máximo de 5 días.
- No se recomienda su uso como analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas puede disminuir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal.
- **La administración por tiempo prolongado de AINEs puede resultar en necrosis papilar renal y otras patologías renales. La toxicidad renal también ha sido observada en pacientes en quienes las prostaglandinas tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la función renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

disminución de la síntesis de prostaglandinas dependiente de la dosis y secundariamente del flujo renal, lo que puede llevar a una alteración de la función renal. Los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer esta alteración son aquellos con disminución de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, bajo tratamiento con diuréticos o IECAs y los ancianos. La discontinuación del tratamiento generalmente permite la recuperación del paciente al estado previo a la injuria.

KETOROLACO y sus metabolitos son eliminados primariamente por el riñón, por lo que en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina, puede haber una disminución en el clearance de la droga. Por este motivo, KETOROLACO debe utilizarse con precaución en los pacientes con función renal disminuida o historia de enfermedad renal y deben ser monitoreados de cerca. En estos pacientes debe tenerse en cuenta los riesgos y beneficios de la terapia con AINEs.

Los AINEs, incluyendo al KETOROLACO, pueden producir o empeorar un cuadro previo de hipertensión, lo que puede contribuir al aumento en el riesgo de padecer eventos CV. Los pacientes que se encuentren tomando tiazidas o diuréticos de asa pueden presentar una disminución en la respuesta al tratamiento cuando toman AINEs.

Por este motivo, los pacientes hipertensos en tratamiento con diuréticos deben tener precaución cuando toman un AINE. Se les debe controlar la presión de manera más estricta durante todo el curso del tratamiento combinado.

5. EMBARAZO Y LACTANCIA

Categoría C de la FDA.

KETOROLACO 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.

No se recomienda el uso de Ketorolaco Trometamol durante el embarazo, trabajo de parto o parto, ya que puede disminuir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal. Estudios de experimentación no revelaron teratogenicidad por Ketorolaco Trometamol. No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas, por tanto se recomienda evaluar riesgos potenciales para el feto y los posibles beneficios.

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 conducto arterioso, lo que puede conducir a persistente hipertensión pulmonar del recién nacido. Tales efectos han sido documentados en estudios en animales con otros AINEs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

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 del parto y de sobrevivida 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 preoperatoria 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 conducto arterioso fetal, resultando en un riesgo de hemorragia uterina aumentada y trastornos circulatorios fetales, respectivamente.

No es recomendado su uso en el período de lactancia, debido a que es excretado en pequeñas cantidades a través de la leche materna

Lactancia: KETOROLACO es distribuido a la leche materna en pequeñas cantidades. Las máximas concentraciones de 7,3 ng/ml (0,019 µmoles/litro)

2 horas después de la primera dosis y 7,9 ng/ml (0,021 µ moles/litro) 2 horas después de la quinta dosis, fueron medidos 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 µmoles/litro) en el 40% de los sujetos sometidos a prueba. Las proporciones de concentración leche a plasma de 0,037 y 0,025 han sido calculados después de la administración de una única dosis y en estado constante, respectivamente.

Debe tenerse precaución cuando se administra KETOROLACO a mujeres que amamantan. No se ha demostrado ningún efecto adverso específico en lactantes, sin embargo se recomienda que los pacientes contacten con su médico en el caso que noten algún efecto adverso.

6. INTERACCIONES

Las siguientes interacciones de drogas y /o problemas relacionados han sido seleccionados en base a su potencial relevancia clínica. Las combinaciones conteniendo cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación. Además de las interacciones citadas a continuación, debe considerarse la posibilidad de que la sumatoria de 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 hipotrombinemia, trombocitonemia, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

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

Anticoagulantes: Derivados de la cumarina o indandiona, o heparina, o agentes trombolíticos, tales como alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa. No se ha demostrado que Ketorolaco Trometamol altere las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la warfarina o la heparina; sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria por Ketorolaco Trometamol y la potencial ocurrencia de ulceración o hemorragia inducidas por Ketorolaco Trometamol pueden ser de riesgo para los pacientes que reciben terapia anticoagulante o trombolítica; se recomiendan cautela y un cuidadoso control del paciente, por cuanto hay evidencia que la administración de Ketorolaco Trometamol a pacientes que reciben 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 Trometamol en forma concurrente, dado que varios otros AINEs han demostrado reducir o revertir los efectos de muchos antihipertensivos, posiblemente mediante inhibición de la síntesis de prostaglandina renal y/o por reducir retención de sodio y líquido. Los AINEs pueden reducir los efectos diuréticos y natriuréticos, así como los antihipertensivos de los diuréticos, probablemente por inhibición de la síntesis de prostaglandina renal; Ketorolaco Trometamol inhibió el efecto diurético de furosemida, reduciendo el rendimiento de sodio y de orina en alrededor de 20% en un estudio con sujetos sanos normovolémicos.

El uso concurrente de un AINE y un diurético también puede aumentar el riesgo de fallo renal secundario hasta una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal.

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

Ácido acetilsalicílico u otros salicilatos, u otros AINEs: el uso concomitante de ácido acetilsalicílico u otro AINE con Ketorolaco Trometamol no es recomendado debido al potencial de sumatoria de toxicidad.

El uso concomitante de Ketorolaco Trometamol con dosis antirreumáticas de salicilatos distintos al ácido acetilsalicílico debe ser ejecutado con cautela y en dosis reducidas, por cuando las concentraciones terapéuticas de salicilato en plasma (30 mg/100 mL o 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, cefoperazona, cefotetan, plicamicina o ácido valpróico: Estas indicaciones pueden causar hipoprotrombinemia; además plicamicina con un 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

Compuestos de oro: Si bien otros AINEs son usados comúnmente en forma concomitante 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 Trometamol, puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos.

Diuréticos: Los estudios clínicos, así como las observaciones postcomercialización, han demostrado que KETOROLACO puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con AINE, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio: Si bien el efecto de Ketorolaco Trometamol sobre la concentración plasmática de litio no ha sido estudiado, aumentos de la concentración de litio han sido informados durante la administración concomitante de Ketorolaco Trometamol; se recomienda el control aumentado de las concentraciones de litio en plasma durante y después del uso concurrente, de manera que la dosificación de litio pueda ser ajustada, si fuese necesario.

Metotrexato: El efecto de Ketorolaco Trometamol sobre la concentración de metotrexato y/o su toxicidad no han sido estudiados; sin embargo, la administración de infusiones de metotrexato en dosis moderadas o altas a pacientes que reciben otros AINEs ha resultado en toxicidad severa, posiblemente porque los AINEs pueden reducir la función renal, reduciendo con ello, la excreción de metotrexato; se recomienda que Ketorolaco Trometamol no sea administrado durante 24 horas previas a, o durante, o por lo menos 12 horas después (o hasta que la concentración de metotrexato en el plasma haya disminuido hasta un nivel tóxico) de una infusión de metotrexato en alta dosis. Se produce toxicidad severa, a veces fatal por metotrexato usado para el tratamiento de la artritis reumatoide o psoriasis cuando se administra con un AINE en forma concurrente; se recomienda igualmente que el uso concomitante de Ketorolaco Trometamol con dosis bajas a moderadas de metotrexato también sean hechas con cautela, ajustándose la dosis de metotrexato como se determine por el control de la concentración de metotrexato en el plasma y/o lo adecuado para la función renal del paciente.

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

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI): 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 disminución del volumen minuto (Ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida).

Existen reportes que sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o ARA II.

La ocurrencia de estas interacciones debe ser tenida en cuenta en pacientes que reciban KETOROLACO con alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

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.

Inhibidores de la agregación plaquetaria, otros: El uso concurrente de cualquiera de estas medicaciones con un AINE, incluyendo Ketorolaco Trometamol, 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 AINE.

Probenecid: El uso concurrente de Ketorolaco Trometamol no es recomendable por cuanto probenecid reduce la absorción de Ketorolaco Trometamol, resultando en concentraciones plasmáticas significativamente elevadas de Ketorolaco; el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) aumenta alrededor de 3 veces, de 5,4 a 17,8 µg/hora/mL y la vida media, que es superior al doble, alrededor de 15 horas.

Drogas antiepilépticas: Se han reportado casos aislados de convulsiones cuando se administraron en forma conjunta KETOROLACO con fenitoína y carbamazepina.

Drogas psicoactivas: Se han reportados casos de alucinaciones cuando se administraron en forma conjunta KETOROLACO con drogas psicoactivas como fluoxetina, tiotixeno y alprazolam.

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.

Relajantes musculares no despolarizantes: Después de la comercialización se reportaron casos posibles de interacciones entre KETOROLACO y relajantes musculares no despolarizantes, que produjeron apnea en los pacientes. Aunque esto no ha sido estudiado.

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.

7. REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos, en general, son más frecuentes con el uso prolongado y en altas dosis de Ketorolaco Trometamol.

Frecuentes (≥1%):

Generales: Edema.

Cardiovasculares: Hipertensión.

Dermatológicos: Rash, prurito.

Gastrointestinales: Náuseas, dispepsia, epigastralgia, diarrea, vómitos, flatulencia, constipación, estomatitis, sensación de llenura gastrointestinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

Hematológicos: Púrpura.

Sistema nervioso: Cefalea, somnolencia, mareos, sudoración.

Ocasionales (<1%):

Generales: Aumento de peso, fiebre, infecciones, astenia, edema laríngeo, edema lingual, mialgias, anafilaxis.

Cardiovasculares: Palpitaciones, palidez, síncope.

Dermatológicos: Urticaria, rash máculo-papular, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson.

Gastrointestinales: Gastritis, hemorragia rectal, eructos, anorexia, aumento de apetito, hepatitis, fallo hepático, ictericia colestásica, pancreatitis, melena.

Hematológicos: Epitaxis, anemia, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.

Sistema nervioso: Temblores, alucinaciones, euforia, síntomas extrapiramidales, vértigo, parestesia, depresión, insomnio, nerviosismo, sed excesiva, sequedad bucal, alteraciones de la visión, falta de concentración, hiperquinesia, estupor.

Respiratorio: Edema pulmonar, rinitis, tos, epistaxis.

Sentidos: Tinnitus, anomalías del gusto, hipoacusia.

Urogenitales: Hematuria, proteinuria, oliguria, poliuria, retención urinaria, hiponatremia, hipercalemia, síndrome urémico hemolítico.

8. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Antes de comenzar a utilizar KETOROLACO se deben considerar los potenciales riesgos y beneficios de su empleo y la posibilidad de otras opciones terapéuticas. Se deben administrar las menores dosis y por el menor intervalo de tiempo posibles.

Los medicamentos sublinguales son aquellos que se disuelven o se desintegran oralmente y se administran colocándolos bajo la lengua. Comprender cómo administrar un medicamento sublingual ayuda a asegurar la dosificación apropiada y la eficacia del medicamento.

Se puede recomendar al paciente que programe algún tipo de actividad no verbal, como la lectura o de mirar la televisión.

Se administra colocando debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No debe ingerir el comprimido completo.

Se deberá instruir al paciente para que coloque el comprimido bajo la lengua, a cualquier lado del frenillo, hasta su disolución completa. El paciente no debe ingerir el comprimido completo.

Instruya al paciente para que enjuague su boca con agua antes de administrar el medicamento. Es importante no comer ni beber mientras se administra el medicamento sublingual, ya que aumenta el riesgo de ingesta, reduciendo su efectividad.

Es necesario que el paciente no fume por al menos una hora antes de tomar el medicamento sublingual, pues el humo del cigarrillo contrae los vasos sanguíneos y las membranas mucosas de la boca, lo cual reduce el nivel de absorción del medicamento sublingual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg**

El paciente debe inclinar la cabeza hacia adelante para evitar tragar el medicamento y debe procurar no abrir la boca, comer, hablar, moverse o ponerse de pie durante este tiempo para asegurar que el comprimido no se mueva y tenga tiempo de disolverse completamente y se pueda absorber.

Si es que el paciente presenta salivación escasa, se le puede recomendar estimular la salivación con un dulce o unos pocos sorbos de agua antes del uso del medicamento.

- Adultos **y mayores de 17 años** con peso corporal no menor a 50 kg: 1 comprimido (30 mg), pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas, con un máximo de 4 comprimidos (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días, como máximo.
- Mayores de 65 años o con un peso corporal menor a 50 kg o con valores de creatinina sérica de 1,9 a 5,0 mg/dL: 15 mg cada 6 horas, con un máximo de 60 mg en 24 horas, durante 2 a 5 días, como máximo.

La dosis recomendada y la frecuencia de administración no deben ser aumentadas si el dolor aumenta y/o se agrava entre las dosis.

La duración total del tratamiento no debe ser mayor a los 5 días.

9. SOBREDOSIFICACIÓN

~~Dosis diarias de 360 mg de Ketorolaco Trometamol administradas durante 5 día consecutivos, causan dolor abdominal y úlcera péptica que sana después de discontinuarse el tratamiento. Dosis de 200 mg administradas por vía oral a voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes.~~

Signos y síntomas:

Los síntomas de sobredosis aguda por AINE suelen limitarse a: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con cuidados de apoyo. La hemorragia digestiva puede ocurrir. Pueden ocurrir, pero son raros: hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma. Se han informado con la ingestión terapéutica de AINE reacciones anafilactoides y también se pueden producir a raíz de una sobredosis.

Tratamiento:

Los pacientes deben ser manejados con medidas sintomáticas y de apoyo después de una sobredosis con AINE. No hay antidotos específicos. Vómito y/o carbón activado (60 g a 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) y/o catárticos osmóticos pueden estar indicados en pacientes atendidos dentro de las primeras 4 horas de ingestión con síntomas o después de una gran sobredosis oral (5 a 10 veces la dosis habitual). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser de utilidad debido a la alta unión a proteínas.

Reportes aislados de sobredosis con KETOROLACO han sido diversamente asociadas a: dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera péptica y/o gastritis erosiva y disfunción renal que se han resuelto después de la interrupción de la dosis.

Se informaron casos de acidosis a continuación de la sobredosis intencional.

Ketorolaco no es removido significativamente por diálisis.

RF925456/17

REG ISP N° F-24241/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BURTEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 30 mg

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

10.CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantenga en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

Elaborado por LABORATORIOCHILE S.A.,

Camino a Melipilla N°9978, Santiago, Chile.

Distribuido por DROGUERIA LABORATORIO CHILE S.A.,

Av. Boulevard Poniente N° 1313. Edif.11, Mod.15, Santiago-Chile.