

COMPOSICIÓN

Cada tableta recubierta contiene:

Ketorolaco Trometamina 10 mg
Excipientes c.s.**INDICACIONES**

Considere cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos Ketorolaco Trometamina y otras opciones de tratamiento antes de decidir usar **ANALGESIUM®**. Use la dosis efectiva más baja durante el tiempo más breve compatible con los objetivos de tratamiento del paciente individual.

Dolor agudo en pacientes adultos

ANALGESIUM® está indicado para el tratamiento a corto plazo (≤ 5 días) del dolor agudo moderadamente grave que requiere analgesia a nivel de opiáceos, generalmente en un contexto postoperatorio. La terapia siempre debe iniciarse con la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina y las tabletas de Ketorolaco trometamina se deben usar solo como tratamiento de continuación, si es necesario. La duración combinada total del uso de **ANALGESIUM®** y ketorolaco trometamina no debe exceder los 5 días de uso debido a la posibilidad de aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con las dosis recomendadas (ver Advertencias, precauciones, dosificación y administración, y reacciones adversas). Los pacientes deben cambiarse a analgésicos alternativos tan pronto como sea posible, pero el tratamiento con **ANALGESIUM®** no debe exceder los 5 días.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Considere cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos de las tabletas de ketorolaco trometamina y otras opciones de tratamiento antes de decidir usar tabletas de ketorolaco trometamina. Use la dosis efectiva más baja durante el tiempo más breve compatible con los objetivos de tratamiento del paciente individual. En adultos, la duración combinada del uso de la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina y tabletas de ketorolaco trometamina no debe exceder los 5 días. En adultos, el uso de tabletas de ketorolaco trometamina solo está indicado como terapia de continuación para la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina.

Transición de la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina (dosis única o múltiple) a tabletas de ketorolaco trometamina en dosis múltiples:

Pacientes de 17 a 64: 20 mg PO una vez seguidos por 10 mg cada 4 a 6 horas (cuando sea necesario) no > 40 mg/día

Pacientes de edad ≥ 65 , con insuficiencia renal y/o peso <50 kg (110 lbs): 10 mg PO una vez seguidos en 10 mg cada 4 a 6 horas (cuando sea necesario) no > 40 mg/día

Nota:

La formulación oral no debe administrarse como una dosis inicial.

Use la dosis mínima efectiva para el paciente individual.

No acorte el intervalo de dosificación de 4 a 6 horas.

Duración total del tratamiento en pacientes adultos: la duración combinada del uso de la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina y tabletas de ketorolaco trometamina no debe exceder los 5 días.

La siguiente tabla resume las instrucciones de dosificación de la tableta de ketorolaco trometamina en términos de grupo de edad:

Ver cuadro anexo 1.**CONTRAINDICACIONES**

ANALGESIUM® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ketorolaco trometamina.
- Pacientes con úlcera péptica activa, en pacientes con hemorragia o perforación gastrointestinal reciente y en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes que hayan experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. En tales pacientes se han notificado reacciones graves similares a las AINES, raramente fatales, anafilácticas (ver Advertencias, reacciones anafilactoides y precauciones, asma preexistente).

- **ANALGESIUM®** está contraindicado como analgésico profiláctico antes de cualquier cirugía mayor.
- **ANALGESIUM®** está contraindicado en el contexto de la cirugía de revascularización coronaria (CABG, por sus siglas en inglés) (ver advertencias).
- En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en pacientes con riesgo de insuficiencia renal por depleción de volumen (ver Advertencias para la corrección del agotamiento del volumen).
- Está contraindicado en el trabajo de parto y el parto porque, a través de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar adversamente la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.
- En pacientes con hemorragia cerebrovascular sospechada o confirmada, diátesis hemorrágica, hemostasia incompleta y aquellos con alto riesgo de hemorragia (ver Advertencias y Precauciones), debido a que inhibe la función plaquetaria y por lo tanto, está contraindicado.
- En pacientes que actualmente reciben aspirina o AINE debido a los riesgos acumulativos de inducir eventos adversos graves relacionados con los AINES.
- El uso concomitante de ketorolaco trometamina y probenecid está contraindicado.
- El uso concomitante de ketorolaco trometamina y pentoxifilina está contraindicado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La duración combinada total del uso de tabletas de ketorolaco trometamina y la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina no debe exceder los 5 días en adultos. Las tabletas de ketorolaco trometamina no están indicadas para uso en pacientes pediátricos.

Los riesgos más graves asociados con ketorolaco trometamina son:

Efectos gastrointestinales: riesgo de ulceración, sangrado y perforación

El ketorolaco trometamina está contraindicado en pacientes con úlceras pépticas previamente documentadas y/o hemorragia digestiva. El ketorolaco trometamina puede causar efectos adversos gastrointestinales (GI) graves que incluyen hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con ketorolaco trometamina.

Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso gastrointestinal superior grave con el tratamiento con AINE es sintomático. Los problemas gastrointestinales superiores menores, como la dispepsia, son comunes y también pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia con AINE. La incidencia y la gravedad de las complicaciones gastrointestinales aumentan con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco trometamina. No use ketorolaco trometamina durante más de cinco días. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos.

Además de los antecedentes de enfermedad ulcerosa, otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia GI en pacientes tratados con AINE incluyen el uso concomitante de corticosteroides orales o anticoagulantes, una terapia de AINE de mayor duración, tabaquismo, consumo de alcohol, personas de edad avanzada y personas de escasos recursos. estado general de salud. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales son en pacientes ancianos o debilitados y, por lo tanto, se debe tener especial cuidado en el tratamiento de esta población.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento gastrointestinal adverso, la dosis efectiva más baja debe usarse durante la menor duración posible. Los pacientes y los médicos deben permanecer alertas a los signos y síntomas de la ulceración y hemorragia GI durante el tratamiento con AINE e iniciar inmediatamente una evaluación y tratamiento adicionales si se sospecha un evento adverso grave. Esto debería incluir la interrupción del ketorolaco trometamina hasta que se descarte un evento adverso grave GI. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no involucren a los AINES.

Los AINE deben administrarse con cuidado a los pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su afección puede verse exacerbada.

Hemorragia

Debido a que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la hemostasia y los AINE también afectan a la agregación plaquetaria,

el uso de ketorolaco trometamina en pacientes con trastornos de la coagulación debe realizarse con mucha precaución, y esos pacientes deben controlarse cuidadosamente. Los pacientes que reciben dosis terapéuticas de anticoagulantes (p. Ej., Derivados de heparina o dicumarol) tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas si se les administra ketorolaco trometamina simultáneamente; por lo tanto, los médicos deben administrar dicha terapia concomitante solo con extrema precaución. El uso concomitante de ketorolaco trometamina y la terapia que afecta la hemostasia, incluida la heparina de baja dosis profiláctica (2500 a 5000 unidades cada 12 horas), warfarina y dextranos no se han estudiado exhaustivamente, pero también pueden estar asociados con un mayor riesgo de hemorragia. Hasta que los datos de tales estudios estén disponibles, los médicos deben sopesar cuidadosamente los beneficios contra los riesgos y usar tal terapia concomitante en estos pacientes solo con extrema precaución. Los pacientes que reciben terapia que afecta la hemostasia deben ser monitoreados de cerca.

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron hematomas postoperatorios y otros signos de sangrado de la herida en asociación con el uso perioperatorio de la dosificación IV o IM de ketorolaco trometamina. Por lo tanto, debe evitarse el uso perioperatorio de ketorolaco trometamina y el uso postoperatorio debe realizarse con precaución cuando la hemostasia es crítica.

Efectos renales

La administración a largo plazo de AINE ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un papel compensador 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 y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, que puede precipitar la descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y los inhibidores de la ECA, y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINE suele ir seguida de la recuperación hasta el estado de pretratamiento.

El ketorolaco trometamina y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones, lo cual, en pacientes con aclaramiento reducido de creatinina, dará como resultado una disminución del aclaramiento del fármaco (ver Farmacología Clínica). Por lo tanto, ketorolaco trometamina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver Dosis y vía de administración) y dichos pacientes deben ser seguidos de cerca. Con el uso de ketorolaco trometamina, se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Insuficiencia renal

El ketorolaco trometamina está contraindicado en pacientes con concentraciones séricas de creatinina que indican insuficiencia renal avanzada (ver Contraindicaciones). El ketorolaco trometamina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad renal porque es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Debido a que los pacientes con insuficiencia renal subyacente tienen un mayor riesgo de desarrollar una descompensación o insuficiencia renal aguda, se deben evaluar los riesgos y beneficios antes de administrar ketorolaco trometamina a estos pacientes.

Reacciones anafilactoides

Al igual que con otros AINE, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin una exposición previa conocida o hipersensibilidad a ketorolaco trometamina. Ketorolaco trometamina no debe administrarse a pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o que exhiben broncoespasmo grave y potencialmente fatal después de tomar aspirina u otros AINE (véanse Contraindicaciones y precauciones, asma preexistente). Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal. Se debe buscar ayuda de emergencia en casos donde se produce una reacción anafilactoide.

Efectos cardiovasculares

Eventos trombóticos cardiovasculares

Los ensayos clínicos de varios AINES selectivos y no selectivos de COX-2 de hasta tres años de duración han mostrado un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV), incluyendo infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Según los datos disponibles, no está claro que el riesgo de eventos trombóticos CV sea similar para todos los AINE. El aumento relativo en los eventos trombóticos CV graves sobre la línea de base conferida por el uso de AINE parece ser similar en aquellos con y sin

enfermedad CV conocida o factores de riesgo para la enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tenían una mayor incidencia absoluta de episodios trombóticos CV excesivos, debido a su mayor tasa de referencia. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento en el riesgo de eventos trombóticos CV graves comenzó tan pronto como en las primeras semanas de tratamiento. El aumento en el riesgo trombótico CV se ha observado de manera más consistente a dosis más altas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes tratados con AINE, use la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas para el desarrollo de tales eventos, a lo largo de todo el ciclo de tratamiento, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los síntomas de eventos CV graves y los pasos a seguir si ocurren.

No hay pruebas consistentes de que el uso concomitante de aspirina mitigue el mayor riesgo de eventos trombóticos CV graves asociados con el uso de AINE. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como el ketorolaco trometamina, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) graves (ver Advertencias y precauciones).

Estado después de la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG)

Dos grandes ensayos clínicos controlados de un AINE con COX-2 selectivo para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de la cirugía CABG encontraron una mayor incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINE están contraindicados en el contexto de CABG (ver Contraindicaciones).

Pacientes post Infarto al Miocardio

Los estudios observacionales realizados en el Registro Nacional Danés han demostrado que los pacientes tratados con AINE en el período posterior al infarto de miocardio tenían un mayor riesgo de reinfarcto, muerte relacionada con el CV y mortalidad por cualquier causa comenzando en la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muerte en el primer año después de un infarto de miocardio fue de 20 por cada 100 personas por año en los pacientes tratados con AINE en comparación con 12 por cada 100 personas por año en los pacientes no expuestos a los AINE. Aunque la tasa absoluta de muerte disminuyó algo después del primer año después del infarto de miocardio, el aumento del riesgo relativo de muerte en los usuarios de AINE persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.

Evite el uso de tabletas de ketorolaco trometamina en pacientes con un infarto de miocardio reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de episodios trombóticos CV recurrentes. Si se usan tabletas de ketorolaco trometamina en pacientes con un infarto de miocardio reciente, controle a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Hipertensión

Los AINE, incluido el ketorolaco trometamina, pueden provocar la aparición de una nueva hipertensión o un empeoramiento de la hipertensión preexistente, y cualquiera de estos factores puede contribuir a la mayor incidencia de episodios CV.

Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINE. Los AINE, incluido ketorolaco trometamina, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) se debe monitorear de cerca durante el inicio del tratamiento con AINE y durante el transcurso de la terapia.

Insuficiencia cardíaca y edema

El metanálisis de colaboración de los investigadores de ensayos controlados aleatorios de Coxib y AINES tradicionales, demostró un aumento de aproximadamente el doble en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con COX-2 selectiva y pacientes no selectivos tratados con AINE en comparación con los pacientes tratados con placebo.

En un estudio del Registro Nacional Danés de pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINE aumentó el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINE. El uso de ketorolaco trometamina puede atenuar los efectos CV de varios agentes terapéuticos usados para tratar estas afecciones médicas [por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA)] (ver Interacciones medicamentosas).

Evite el uso de tabletas de ketorolaco trometamina en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeorar la insuficiencia cardíaca. Si se usan tabletas de ketorolaco trometamina en pacientes con insuficiencia

cardíaca severa, controle a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones de la piel

Los AINEs, incluido el ketorolaco trometamina, pueden causar efectos adversos graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser fatales.

Estos eventos graves pueden ocurrir sin advertencia. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves, y el uso del fármaco debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Embarazo

Al final del embarazo, al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos, debe evitarse ketorolaco trometamina porque puede causar el cierre prematuro del ductus arterioso.

General

No se puede esperar que el ketorolaco trometamina sustituya a los corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede provocar una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes que reciben terapia prolongada con corticosteroides deben reducir gradualmente su terapia si se decide suspender los corticosteroides.

La actividad farmacológica del ketorolaco trometamina para reducir la inflamación puede disminuir la utilidad de este signo diagnóstico para detectar complicaciones de presuntas condiciones no infecciosas y dolorosas.

Efecto hepático

El ketorolaco trometamina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o antecedentes de enfermedad hepática. Las elevaciones límite de una o más pruebas hepáticas pueden ocurrir en hasta un 15% de los pacientes que toman AINE, incluido ketorolaco trometamina. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, pueden permanecer sin cambios o pueden ser transitorias con la continuación de la terapia. Se han notificado elevaciones notables de ALT o AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1% de los pacientes en ensayos clínicos con AINE. Además, se han notificado casos raros de reacciones hepáticas graves, que incluyen ictericia y hepatitis fulminante mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultados mortales.

Se debe evaluar a un paciente con síntomas y / o signos que sugieran una disfunción hepática, o en quien se haya presentado una prueba hepática anormal, la evidencia de la aparición de una reacción hepática más grave durante el tratamiento con ketorolaco trometamina. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), ketorolaco trometamina debe suspenderse.

Efecto hematológico

A veces se observa anemia en pacientes que reciben AINE, incluido ketorolaco trometamina. Esto puede deberse a retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o macroscópica, o un efecto descrito incompletamente sobre la eritropoyesis. A los pacientes con tratamiento a largo plazo con AINE, incluido ketorolaco trometamina, se les debe controlar la hemoglobina o el hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia. Los AINE inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de hemorragia en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible.

Los pacientes que reciben ketorolaco trometamina que pueden verse afectados negativamente por alteraciones en la función plaquetaria, como aquellos con trastornos de la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes, deben ser monitoreados cuidadosamente.

Asma preexistente

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Dado que se ha informado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con sensibilidad a la aspirina, el ketorolaco trometamina no debe administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de asma.

Pruebas de laboratorio

Debido a que pueden ocurrir ulceraciones graves del tracto GI y sangrado sin síntomas de advertencia, los médicos deben controlar los signos o síntomas de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINE deben tener su CBC y un perfil químico revisado periódicamente. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática o renal, se producen manifestaciones sistémicas (p. Ej., Eosinofilia, erupción cutánea, etc.) o si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, debe suspenderse el ketorolaco trometamina.

INTERACCIONES

El ketorolaco está altamente unido a la proteína plasmática humana (media 99.2%). No hay evidencia en estudios en animales o humanos de que el ketorolaco trometamina induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarse a sí misma u otras drogas.

Warfarina, digoxina, salicilato y heparina

La unión in vitro de warfarina a proteínas plasmáticas se reduce solo ligeramente con ketorolaco trometamina (99.5% de control frente a 99.3%) cuando las concentraciones plasmáticas de ketorolaco alcanzan de 5 a 10 mcg/ml. El ketorolaco no altera la unión de la proteína digoxina. Los estudios in vitro indican que, a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 mcg/ml), la unión de ketorolaco se redujo de aproximadamente 99.2% a 97.5%, lo que representa un potencial aumento de dos veces en los niveles plasmáticos de ketorolaco sin unir. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína y tolbutamida no alteraron la unión de la proteína ketorolaco trometamina.

En un estudio en el que participaron 12 voluntarios adultos, las tabletas de ketorolaco trometamina se administraron conjuntamente con una dosis única de 25 mg de warfarina, sin causar cambios significativos en la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina. En otro estudio, se administraron ketorolaco trometamina IV o IM con dos dosis de 5000 U de heparina a 11 voluntarios sanos, lo que resultó en un tiempo de sangrado de plantilla medio de 6,4 minutos (3,2 a 11,4 min) en comparación con una media de 6 minutos (3,4 a 7,5 min) para heparina sola y 5,1 minutos (3,5 a 8,5 min) para el placebo. Aunque estos resultados no indican una interacción significativa entre ketorolaco trometamina y warfarina o heparina, la administración de ketorolaco trometamina a pacientes que toman anticoagulantes debe realizarse con extrema precaución, y los pacientes deben controlarse de cerca (ver Advertencias y precauciones, efecto hematológico).

Los efectos de la warfarina y los AINEs, en general, en el sangrado gastrointestinal son sinérgicos, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto tienen un riesgo de hemorragia gastrointestinal grave mayor que los usuarios de cualquiera de los medicamentos por separado.

Aspirina

Cuando el ketorolaco trometamina se administra con aspirina, se reduce su unión a proteínas, aunque el aclaramiento del ketorolaco trometamina libre no se ve alterado. El significado clínico de esta interacción no se conoce; sin embargo, al igual que con otros AINE, generalmente no se recomienda la administración concomitante de ketorolaco trometamina y aspirina debido al potencial de aumento de los efectos adversos.

Diuréticos

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que ketorolaco trometamina 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 la terapia concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca en busca de signos de insuficiencia renal (ver Advertencias, efectos renales), así como para asegurar la eficacia diurética.

Probenecid

La administración concomitante de tabletas de ketorolaco trometamina y probenecid dio como resultado una disminución del aclaramiento y el volumen de distribución de ketorolaco y aumentos significativos en los niveles plasmáticos de ketorolaco (el AUC total aumentó aproximadamente tres veces de 5,4 a 17,8 mcg/h/ml) y la vida media terminal aumentó aproximadamente dos veces 6,6 a 15,1 horas. Por lo tanto, el uso concomitante de ketorolaco trometamina y probenecid está contraindicado.

Litio

Los AINE han producido una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento renal de litio. La concentración mínima media de litio aumentó un 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por los AINE. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran simultáneamente, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha informado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en las rodajas de riñón de conejo. Esto puede indicar que podrían aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran concomitantemente con metotrexato.

Inhibidores de la ECA / Antagonistas del receptor de angiotensina II

El uso concomitante de inhibidores de la ECA y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, particularmente en pacientes con volumen reducido.

Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y/o los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes que toman AINE concomitantemente con inhibidores de la ECA y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Medicamentos antiepilépticos

Se han notificado casos esporádicos de convulsiones durante el uso concomitante de ketorolaco trometamina y fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina).

Fármacos psicoactivos

Se han reportado alucinaciones cuando se usó ketorolaco trometamina en pacientes que toman drogas psicoactivas (fluoxetina, tiotixeno, alprazolam).

Pentoxifilina

Cuando ketorolaco trometamina se administra simultáneamente con pentoxifilina, hay una mayor tendencia a la hemorragia.

Relajantes musculares no despolarizantes

En la experiencia posterior a la comercialización, se han recibido informes de una posible interacción entre el ketorolaco trometamina y los relajantes musculares no despolarizantes que dieron como resultado la apnea. El uso concomitante de ketorolaco trometamina con relajantes musculares no se ha estudiado formalmente.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Existe un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con AINE. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran concomitantemente con ISRS.

Carcinogénesis, Mutagenesis, Deterioro de la fertilidad

Un estudio de 18 meses en ratones con dosis orales de ketorolaco trometamina a 2 mg/kg/día (0,9 veces la exposición sistémica humana a la dosis IM o IV recomendada de 30 mg, 4 veces al día, según la curva del área bajo el plasma plasmático [ABC]), y un estudio de 24 meses en ratas a 5 mg/kg/día (0,5 veces el AUC humano) no mostró evidencia de tumorigenicidad.

El ketorolaco trometamina no fue mutagénico en la prueba de Ames, la síntesis y reparación no programada de ADN y en ensayos de mutación avanzada. Ketorolaco trometamina no causó rotura cromosómica en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo. A 1590 mcg/mL y en concentraciones más altas, el ketorolaco trometamina aumentó la incidencia de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

El deterioro de la fertilidad no se produjo en ratas machos o hembras a dosis orales de 9 mg/kg (0,9 veces el AUC humano) y 16 mg/kg (1,6 veces el AUC humano) de ketorolaco trometamina, respectivamente.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Efectos teratogénicos

Categoría de embarazo C

Se han realizado estudios de reproducción durante la organogénesis usando dosis orales diarias de ketorolaco trometamina a 3,6 mg/kg (0,37 veces el AUC humano) en conejos y a 10 mg/kg (1 vez el AUC

humano) en ratas. Los resultados de estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad para el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Efectos no teratogénicos

Debido a los efectos conocidos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso), se debe evitar el uso durante el embarazo (particularmente el embarazo tardío). Las dosis orales de ketorolaco trometamina a 1,5 mg/kg (0,14 veces el AUC humano), administradas después de la gestación del día 17, causaron distocia y una mayor mortalidad de cachorros en ratas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de ketorolaco trometamina en mujeres embarazadas.

El ketorolaco trometamina debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto

El uso de ketorolaco trometamina está contraindicado en el trabajo de parto y el parto porque, a través de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar adversamente la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando el riesgo de hemorragia uterina (ver Contraindicaciones).

Efectos en la fertilidad

El uso de ketorolaco trometamina, como con cualquier fármaco que se sabe que inhibe la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo investigadas de infertilidad, se debe considerar la retirada de ketorolaco trometamina.

Lactancia

Los datos limitados de un estudio publicado que involucró a 10 mujeres que amamantaban de 2 a 6 días después del parto mostraron niveles bajos de ketorolaco en la leche materna. Los niveles fueron indetectables (menos de 5 ng/ml) en 4 de los pacientes. Después de una administración única de 10 mg de tabletas de ketorolaco trometamina, la concentración máxima de leche observada fue de 7,3 ng/ml, y la relación máxima de leche por plasma fue de 0,037. Después de 1 día de dosificación (10 mg cada 6 horas), la concentración máxima de leche fue de 7,9 ng/ml y la relación máxima de leche-toplasma fue de 0,025. Suponiendo una ingesta diaria de 400 a 1.000 ml de leche humana por día y un peso corporal materno de 60 kg, la exposición infantil diaria máxima calculada fue de 0,00263 mg/kg/día, que es el 0,4% de la dosis ajustada al peso materno.

Tenga precaución cuando se administra ketorolaco a una mujer lactante. La información disponible no ha mostrado ningún evento adverso específico en lactantes; sin embargo, indique a los pacientes que se comuniquen con el médico de su bebé si notan algún evento adverso.

Uso pediátrico

Las tabletas de ketorolaco trometamina no están indicadas para uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y efectividad de las tabletas de ketorolaco trometamina en pacientes pediátricos menores de 17 años.

Uso geriátrico (≥ 65 años de edad)

Debido a que el ketorolaco trometamina puede eliminarse más lentamente en los ancianos (ver Farmacología Clínica) y que también son más sensibles a los efectos adversos relacionados con la dosis de los AINEs (consulte Advertencias, reacciones gastrointestinales - Riesgo de ulceración, sangrado y perforación), se debe tener extrema precaución, dosis reducidas (ver Dosis y vía de administración), y se debe usar una monitorización clínica cuidadosa cuando se trate a ancianos con ketorolaco trometamina.

REACCIONES ADVERSAS

Las tasas de reacciones adversas aumentan con dosis más altas de ketorolaco trometamina. Los médicos deben estar atentos a las complicaciones graves del tratamiento con ketorolaco trometamina, como ulceración gastrointestinal, hemorragia y perforación, hemorragia postoperatoria, insuficiencia renal aguda, reacciones anafilácticas y anafilactoides e insuficiencia hepática (ver Advertencias y precauciones, dosis y vía de administración). Estas complicaciones relacionadas con los AINEs pueden ser graves en ciertos pacientes para quienes está indicado el ketorolaco trometamina, especialmente cuando el medicamento se usa de manera inapropiada.

En pacientes que toman ketorolaco trometamina u otros AINES en ensayos clínicos, las experiencias adversas notificadas con más frecuencia en aproximadamente 1% a 10% de los pacientes son:

Ver cuadro anexo 2.

Reacciones adversas adicionales informadas ocasionalmente (<1% en pacientes que toman ketorolaco trometamina u otros AINES en ensayos clínicos) incluyen:

Cuerpo como un todo: fiebre, infecciones, sepsis

Cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, palidez, taquicardia, síncope

Dermatológico: alopecia, fotosensibilidad, urticaria

Gastrointestinal: anorexia, boca seca, eructos, esofagitis, sed excesiva, gastritis, glositis, hematemesis, hepatitis, aumento del apetito, ictericia, melena, sangrado rectal

Hemático y linfático: equimosis, eosinofilia, epistaxis, leucopenia, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambio de peso

Sistema nervioso: sueños anormales, pensamientos anormales, ansiedad, astenia, confusión, depresión, euforia, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, hipercinesia, incapacidad para concentrarse, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, estupor, temblores, vértigo, malestar general

Reproductivo, femenino: infertilidad

Respiratorio: asma, tos, disnea, edema pulmonar, rinitis

Sentidos especiales: sabor anormal, visión anormal, visión borrosa, pérdida de audición

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

Otras reacciones raramente observadas (informadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que toman ketorolaco trometamina u otros AINE) son:

Cuerpo como un todo: angioedema, muerte, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxis, reacción anafilactoide, edema laríngeo, edema de la lengua (ver Advertencias), mialgia

Cardiovascular: arritmia, bradicardia, dolor de pecho, enrojecimiento, hipotensión, infarto de miocardio, vasculitis

Dermatológico: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Lyell, reacciones bullosas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

Hemático y linfático: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía, pancitopenia, hemorragia postoperatoria de la herida (rara vez requiere transfusión de sangre: consulte el recuadro Advertencias y precauciones)

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia, hipercalemia, hiponatremia

Sistema nervioso: meningitis aséptica, convulsiones, coma, psicosis

Respiratorio: broncoespasmo, depresión respiratoria, neumonía

Sentidos especiales: conjuntivitis

Urogenital: dolor de flanco con o sin hematuria y/o azotemia, síndrome urémico hemolítico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Los síntomas posteriores a una sobredosis de AINES aguda generalmente se limitan a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, que generalmente son reversibles con cuidados de apoyo. El sangrado gastrointestinal puede ocurrir. Puede haber hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero son raros. Se han notificado reacciones anafilactoides con la ingestión terapéutica de AINES, y pueden ocurrir después de una sobredosis.

Tratamiento

Los pacientes deben ser tratados con cuidados sintomáticos y de apoyo después de una sobredosis de AINES. No hay antidotos específicos. Emesis y/o carbón activado (60 g a 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) y/o catártico osmótico pueden estar indicados

en pacientes observados dentro de las 4 horas de la ingestión con síntomas o después de una gran dosis oral sobredosis (de 5 a 10 veces la dosis habitual). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

Las sobredosis únicas de ketorolaco trometamina se han relacionado de diversas maneras 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA:

El ketorolaco trometamina es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que exhibe actividad analgésica en modelos animales. El mecanismo de acción del ketorolaco, como el de otros AINES, no se conoce por completo, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa. La actividad biológica de ketorolaco trometamina se asocia con la forma S. El ketorolaco trometamina no posee propiedades sedantes o ansiolíticas.

El efecto analgésico máximo de ketorolaco trometamina ocurre dentro de 2 a 3 horas y no es estadísticamente significativo sobre el rango de dosificación recomendado de ketorolaco trometamina. La mayor diferencia entre dosis grandes y pequeñas de ketorolaco trometamina es en la duración de la analgesia.

FARMACOCINETICA:

Ketorolaco trometamina es una mezcla racémica de las formas enantioméricas [-] S y [+] R, y la forma S tiene actividad analgésica.

Comparación farmacocinética de IV, IM y oral

La farmacocinética de ketorolaco trometamina, después de dosis IV e IM de ketorolaco trometamina y dosis orales de ketorolaco trometamina, se comparan en la Tabla 1. En adultos, el grado de biodisponibilidad después de la administración de la forma oral de ketorolaco trometamina y la forma IM de ketorolaco trometamina fue igual a eso después de un bolo IV.

Cinética lineal

En adultos, después de la administración de dosis ORALES únicas de ketorolaco trometamina o dosis IM o IV de ketorolaco trometamina en los intervalos de dosificación recomendados, el aclaramiento del racemato no cambia. Esto implica que la farmacocinética de ketorolaco trometamina en adultos, después de dosis individuales o múltiples IM o IV de ketorolaco trometamina o dosis orales recomendadas de ketorolaco trometamina, son lineales. A las dosis más altas recomendadas, hay un aumento proporcional en las concentraciones de racemato libre y unido.

Absorción

El ketorolaco trometamina se absorbe al 100% después de la administración oral (ver Tabla 1). La administración oral de ketorolaco trometamina después de una comida rica en grasas dio como resultado una disminución del pico y concentraciones retardadas de trometamina de ketorolaco en aproximadamente 1 hora. Los antiácidos no afectaron el grado de absorción.

Distribución

El volumen aparente medio (V) de ketorolaco trometamina después de la distribución completa fue de aproximadamente 13 litros. Este parámetro se determinó a partir de datos de dosis única. Se ha demostrado que el racemato de ketorolaco trometamina está altamente unido a proteínas (99%). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de hasta 10 mcg/ml solo ocuparán aproximadamente el 5% de los sitios de unión a la albúmina.

Por lo tanto, la fracción no unida para cada enantiómero será constante en el rango terapéutico. Sin embargo, una disminución de la albúmina sérica dará como resultado un aumento de las concentraciones de fármaco libre.

El ketorolaco trometamina se excreta en la leche humana (ver Advertencias y precauciones, lactancia).

Metabolismo

El ketorolaco trometamina se metaboliza en gran medida en el hígado. Los productos metabólicos son formas hidroxiladas y conjugadas del fármaco original. Los productos del metabolismo y algunos medicamentos inalterados se excretan en la orina.

Excreción

La ruta principal de eliminación de ketorolaco y sus metabolitos es renal. Alrededor del 92% de una dosis dada se encuentra en la orina, aproximadamente el 40% como metabolitos y el 60% como ketorolaco sin cambios.

Aproximadamente el 6% de una dosis se excreta en las heces. Un estudio de dosis única con 10 mg de ketorolac trometamina (n = 9) demostró que el enantiómero S se elimina aproximadamente dos veces más rápido que el enantiómero R y que el aclaramiento era independiente de la vía de administración. Esto significa que la proporción de concentraciones de S/R en plasma disminuye con el tiempo después de cada dosis. Hay poca o ninguna inversión de la forma R a S en los humanos. El aclaramiento del racemato en sujetos normales, ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y renal se describe en la Tabla 2 (ver Propiedades farmacológicas, cinética en poblaciones especiales).

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

Acumulación

El ketorolac trometamina administrado como un bolo IV cada 6 horas durante 5 días a sujetos sanos (n = 13), no mostró diferencias significativas en C en el día 1 y el día 5. Los niveles mínimos promediaron 0.29 mcg/ml (SD ± 0.13) en el día 1 y 0.55 mcg/mL (SD ± 0.23) en el Día 6. El estado estable fue abordado después de la cuarta dosis.

La acumulación de ketorolac trometamina no se ha estudiado en poblaciones especiales (pacientes geriátricos, pediátricos, con insuficiencia renal o enfermedad hepática).

Cinética en poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

Basándose solamente en datos de dosis única, la vida media del racemato de ketorolac trometamina aumentó de 5 a 7 horas en los ancianos (65 a 78 años) en comparación con voluntarios jóvenes sanos (24 a 35 años) (ver Tabla 2). Hubo poca diferencia en la C para los dos grupos (ancianos, 2.52 mcg/mL ± 0.77; jóvenes, 2.99 mcg/mL ± 1.03) (ver Advertencias y precauciones, uso geriátrico (≥ 65 años de edad)).

Pacientes pediátricos

Se dispone de información limitada sobre la farmacocinética de la dosificación de ketorolac trometamina en la población pediátrica. Después de una única dosis en bolo intravenoso de 0,5 mg/kg en 10 niños de 4 a 8 años, la vida media fue de 5,8 ± 1,6 horas, el aclaramiento promedio fue de 0,042 ± 0,01 L / h / kg, el volumen de distribución durante la etapa terminal la fase (V) fue 0.34 ± 0.12 L / kg y el volumen de distribución en estado estacionario (Vss) fue 0.26 ± 0.08 L / kg. El volumen de distribución y el aclaramiento de ketorolac en pacientes pediátricos fue mayor que los observados en sujetos adultos (ver Tabla 1). No hay datos farmacocinéticos disponibles para la administración de ketorolac trometamina por vía IM en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

Basándose solo en datos de dosis única, la vida media de ketorolac trometamina en pacientes con insuficiencia renal es de entre 6 y 19 horas y depende de la magnitud de la alteración. Existe una pobre correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento total de ketorolac trometamina en los ancianos y las poblaciones con insuficiencia renal (r = 0.5).

En pacientes con enfermedad renal, el AUC de cada enantiómero aumentó en aproximadamente un 100% en comparación con

voluntarios sanos. El volumen de distribución se duplica para el enantiómero S y aumenta en 1/5 para el enantiómero R. El aumento en el volumen de distribución de ketorolac trometamina implica un aumento en la fracción libre.

La relación AUC de los enantiómeros de ketorolac trometamina en sujetos sanos y pacientes se mantuvo similar, lo que indica que no hubo excreción selectiva de ninguno de los enantiómeros en los pacientes en comparación con los sujetos sanos (ver Advertencias, efectos renales).

Insuficiencia hepática

No hubo diferencias significativas en las estimaciones de semivida, AUC y C_{max} en 7 pacientes con enfermedad hepática en comparación con voluntarios sanos (ver Advertencias y precauciones, efecto hepático y Tabla 2).

Raza

No se han identificado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Ver cuadros anexo 3.

Estudios Clínicos

Pacientes adultos

En un estudio posoperatorio, donde todos los pacientes recibieron morfina por un dispositivo PCA, los pacientes tratados con ketorolac trometamina como bolos intermitentes fijos (por ejemplo, 30 mg dosis inicial seguida de 15 mg cada 3h) requirieron significativamente menos morfina (26%) que el grupo placebo. La analgesia fue significativamente superior, en diversos tiempos de evaluación del dolor postdosificación, en los pacientes que recibieron ketorolac trometamina más PCA morfina en comparación con los pacientes que recibieron morfina administrada por PCA sola.

Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles para apoyar el uso de tabletas de ketorolac trometamina en pacientes pediátricos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, talco, hipromelosa, colorante laca amarillo D&C N°10, propilenglicol, agua purificada.

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Laboratorios Siegfried S.A.C.

Telf.: (511) 622 2050

www.siegfried.com.pe

info_peru@siegfried.com.pe

Lima - Perú



Anexo 1.

Tabla: Resumen de las instrucciones de dosificación

Pacientes	Ketorolaco trometamina Tabletas (seguido de una dosis IV o IM de ketorolaco trometamina)
Edad < 17 años	Vía oral no aprobado
Edad adulta de 17 a 64 años	20 mg una vez, luego 10 mg de 4 a 6 horas (cuando sea necesario) no > 40 mg/día
Edad adulta ≥ 65 años, con insuficiencia renal y/o peso < 50 kg	10 mg una vez, luego 10 mg de 4 a 6 horas (cuando sea necesario) no > 40 mg/día

Anexo 2.

Reacciones gastrointestinales, incluyen:		
Dolor abdominal*	Constipación / diarrea	Dispepsia*
Flatulencias	Plenitud gastrointestinal	Úlceras gastrointestinales (gástricas/duodenales)
Sangrado / perforación	Acidez	Náuseas*
Estomatitis	Vómitos	
Otras reacciones:		
Función renal anormal	Anemia	Mareos
Somnolencia	Edema	Enzimas hepáticas elevadas
Dolor de cabeza*	Hipertensión	Aumento del tiempo de sangrado
Dolor en el sitio de inyección	Prurito	Púrpura
Rash	Tinnitus	Transpiración
*Incidencia mayor al 10%		

Anexo 3.

Tabla 1: Tabla de parámetros farmacocinéticos promedio aproximados (Media ± SD) después de dosis orales, intramusculares e intravenosas de ketorolaco Trometamina

Parámetro Farmacocinéticos	Oral	Intramuscular			Bolo Intravenoso	
	10 mg	15 mg	30 mg	60 mg	15 mg	30 mg
Bioequivalencia (exención)						
T _{max} (min)	44 ± 34	33 ± 2	44 ± 29	33 ± 21	1.1 ± 0.7	2.9 ± 1.8
C _{max} (mcg/mL) (dosis única)	0.87 ± 0.22	1.14 ± 0.32	2.42 ± 0.68	4.55 ± 1.27	2.47 ± 0.51	4.65 ± 0.96
C _{max} (mcg/mL) (estado estable, 4 veces al día)	1.05 ± 0.26	1.56 ± 0.44	3.11 ± 0.87	N/A	3.09 ± 1.17	6.85 ± 2.61
C _{min} (mcg/mL) (estado estable, 4 veces al día)	0.29 ± 0.07	0.47 ± 0.13	0.93 ± 0.26	N/A	0.61 ± 0.21	1.04 ± 0.35
C _{avg} (mcg/mL) (estado estable, 4 veces al día)	0.59 ± 0.20	0.94 ± 0.29	1.88 ± 0.59	N/A	1.09 ± 0.30	2.17 ± 0.59
V (L/kg)		0.175 ± 0.039				0.210 ± 0.044
% Dosis metabolizada ≤ 50		% Dosis excretada en heces = 6				
% Dosis excretada en orina = 91		% Unión a proteínas plasmáticas = 99				

Tabla 2: Influencia de la función de la edad, el hígado y el riñón en la eliminación y semivida terminal del ketorolaco Trometamina (IM y ORAL) en poblaciones adultas

Tipo de Sujeto	Aclaramiento total (en L/h/kg)		Vida media terminal (en horas)	
	IM	Oral	IM	Oral
Sujetos normales IM (n = 54) Edad media = 32, rango = 18 a 60 Oral (n=77) Edad media = 32, rango = 20 a 60	0.023 (0.010 a 0.046)	0.025 (0.013 a 0.050) a	5.3 (3.5 a 9.2)	5.3 (2.4 a 9)
Ancianos sanos IM (n=13) Oral (n=12) Edad media = 72, rango = 65 a 78	0.019 (0.013 a 0.034)	0.024 (0.018 a 0.034) a	7 (4.7 a 8.6)	6.1 (4.3 a 7.6)
Pacientes con Insuficiencia hepática IM y oral (n=7) Edad media = 51, rango = 43 a 64	0.029 (0.013 a 0.066)	0.033 (0.019 a 0.051) a	5.4 (2.2 a 6.9)	4.5 (1.6 a 7.6)
Pacientes con Insuficiencia renal IM (n=25) Oral (n=9) Creatinina sérica = 1.9 a 5 mg/dL Edad media (IM) = 54, rango = 35 a 71 Edad media (oral) = 57, rango = 39 a 70	0.015 (0.005 a 0.043)	0.016 (0.007 a 0.052) a	10.3 (5.9 a 19.2)	10.8 (3.5 a 18.9)
Pacientes con diálisis IM y oral (n=9) Edad media = 40, rango = 27 a 63	0.016 (0.003 a 0.036)	-- (8 a 39.1)	13.6	--