



ANEXO I – NI 2007/02

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN DIFERENTES APARTADOS DE LA FICHA TÉCNICA DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN KETOROLACO POR VÍA SISTÉMICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

A) FORMAS PARENTERALES

<nombre comercial> *inyectable* está indicado para:

- tratamiento a corto plazo del dolor moderado o severo en postoperatorio.
- tratamiento del dolor causado por el cólico nefrítico. (*solamente para las especialidades farmacéuticas que tengan autorizada esta indicación*).

B) FORMAS ORALES

<nombre comercial> *comprimidos* está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor leve o moderado en postoperatorio.

4.2. Posología y forma de administración

A) FORMAS PARENTERALES

El tratamiento con <nombre comercial> *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. (*solamente para las especialidades farmacéuticas que tengan autorizada esta indicación*)

La dosis de <nombre comercial> *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 <nombre comercial> *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.

<nombre comercial> *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. <nombre comercial> *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 <nombre comercial> *inyectable* (ver Contraindicaciones y Observaciones).

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.

B) FORMAS ORALES

El tratamiento con <nombre comercial> *comprimidos* debe iniciarse en el medio hospitalario y la duración total del mismo no podrá exceder de 7 días. En el caso de haberse administrado previamente, en el post-operatorio, ketorolaco *inyectable*, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días.

La dosis oral recomendada de <nombre comercial> *comprimidos* es de 1 comprimido (10 mg) cada 4 a 6 horas, de acuerdo con la intensidad del dolor, no debiendo sobrepasar los 4 comprimidos al día (40 mg/día).

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.

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



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).

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.

4.3. Contraindicaciones (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

- Pacientes con úlcera péptica activa
- Cualquier antecedente de ulceración, sangrado 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. (ver 4.4.)
- <nombre comercial> no debe administrarse a pacientes con síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema o broncoespasmo.
- Asma.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
- Pacientes en situación de hipovolemia o deshidratación.
- Pacientes con diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación. No debe emplearse en pacientes con hemorragia cerebral.
- Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico o hemostasis incompleta.
- Ketorolaco, como otros AINEs no debe utilizarse asociado con otros AINEs ni con ácido acetilsalicílico, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) (Ver 4.5.)
- Pacientes con terapia anticoagulante con dicumarínicos o con heparina a dosis plenas; para el uso de heparina a dosis profilácticas, ver 4.4. Advertencias y precauciones. (ver también 4.5. Interacciones).
- La administración conjunta de <nombre comercial> y probenecida, debido al incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media de ketorolaco (Ver 4.5.)
- Tratamiento concomitante con sales de litio (Ver 4.5.).
- La administración concomitante de pentoxifilina con <nombre comercial>1, debido al riesgo de sangrado gastrointestinal (Ver 4.5.).
- Embarazo, parto o lactancia.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad del Ketorolaco en niños. Por lo tanto, no se recomienda su administración a menores de 16 años.



- Por su efecto antiagregante plaquetario, <nombre comercial> está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención o durante la intervención quirúrgica, dado el riesgo de hemorragia.
- La formulación parenteral de <nombre comercial> está contraindicada para administración epidural o intratecal, pues contiene alcohol.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

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.

Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales:

Pueden presentarse alteraciones en la mucosa gastrointestinal. En los pacientes tratados con AINES, incluyendo el <nombre comercial>, puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, incluyendo irritación gastrointestinal, sangrado, ulceración y perforación. Estas alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, incluso sin síntomas previos. Los estudios con AINES realizados hasta el momento no han identificado ningún grupo de pacientes que no estén expuestos al riesgo de sufrir úlcera péptica o hemorragia. La experiencia post-comercialización con <nombre comercial> administrado por vía parenteral y con otros AINES sugieren que puede existir un mayor riesgo de perforación, hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes ancianos o debilitados, los cuales parecen tolerar peor la ulceración y hemorragia. La mayoría de los casos notificados de efectos gastrointestinales con desenlace mortal se han producido en este tipo de pacientes.

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 4.1, 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 <nombre comercial>. 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 <nombre comercial>.

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.

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 Interacciones.

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 Apartado 4.3. Contraindicaciones).

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 adversos)

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.

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 y edema

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

Efectos hematológicos

El Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría. 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 *<nombre comercial>*. (ver 4.3. Contraindicaciones). Pacientes que reciben dosis bajas de heparina (2500-5000 UI. por vía subcutánea, dos veces al día) parecen asociarse con un riesgo inferior (ver 4.5. Interacciones). 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. No obstante 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 <nombre comercial>.

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.

Sin embargo, se recomienda tener precaución cuando se requiera una hemostasia estricta teniendo en cuenta la actividad farmacológica de los inhibidores de la ciclooxigenasa.

Efectos hepáticos

El tratamiento con <nombre comercial> 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 <nombre comercial>.

Uso en geriatría

Ketorolaco se excreta más lentamente en los ancianos, quienes además sufren con mayor frecuencia los efectos adversos de los AINE, y en particular hemorragia y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2. y Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales en 4.4.). Se extremarán las precauciones y se utilizará la mínima dosis eficaz de <nombre comercial> durante su uso en ancianos.

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 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

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, pues la administración de diferentes AINE puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias (Ver 4.3.)

Anticoagulantes: Los AINE 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 <nombre comercial>, y su uso concomitante está contraindicado (ver 4.3.). 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 4.4.)

Antiagregantes plaquetarios (como ácido acetil-salicílico, ticlopidina, o clopidogrel): Los AINE 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 4.3. y 4.4.).

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 <nombre comercial> (ver 4.3.)

Probenecida: La administración conjunta da lugar a una reducción del aclaramiento plasmático del ketorolaco y a un incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media del fármaco (ver 4.3.)

Litio: Los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta (Ver 4.3.)

Precauciones:

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

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia (ver 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 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.

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 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.

4.6. Embarazo y lactancia (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

<nombre comercial> Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver 4.3.)



<nombre comercial> 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 4.3. Contraindicaciones).

El ketorolaco atraviesa en un 10% la barrera placentaria. Se ha detectado también en pequeñas concentraciones en la leche humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con <nombre comercial>. Por este motivo, especialmente al principio del tratamiento, se recomienda precaución al conducir vehículos ó utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas (FORMAS PARENTERALES Y ORALES)

ESTE APARTADO DEBERÁ TENER INCLUIDA LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

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 comunicado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.).

Trastornos cardíacos y vasculares:

Edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3. y sección 4.4.), se asocian al tratamiento con AINE.

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. Advertencias y precauciones especiales de empleo)



ANEXO II – NI 2007/02

Estudios epidemiológicos en los que se ha estimado el riesgo relativo (RR) de úlcera y complicaciones de ketorolaco y del conjunto de AINE respecto al no-uso. (Se puede apreciar que el RR asociado a ketorolaco es consistentemente superior al que presentan el conjunto de AINE)

<i>Autores, año</i>	<i>Periodo (País)</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Toxicidad GI RR ketorolaco vs no-uso (IC 95%)</i>	<i>Toxicidad GI alta RR AINE vs no-uso (IC 95%)</i>
Traversa et al, 1995 ¹	1991-1992 (Italia)	Caso-control	Úlceras: 9,8 (3,4-28,1)	1,9 (1,3-3,0)
García-Rodríguez et al, 1998 ²	1991-1995 (Italia)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 24,7 (9,6-63,5)	Hemorragia digestiva alta 4,4 (3,7-5,3)
Menniti-Ippolito et al, 1998 ³	1993-1994 (Italia)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 5,9 (2,1-16,3)	Hemorragia digestiva alta 3,5 (2,5-4,8)
LLorente-Melero et al, 2002 ⁴	España	Caso-población	Hemorragia digestiva alta 14,9 (4,7-46,9)	Hemorragia digestiva alta Ibuprofeno: 1,9 (0,5-6,4) Diclofenaco: 4 (1,5-10,6) Piroxicam: 5,9 (2,3-15,2)
Lanas et al, 2003 ⁵	1995-1998 (España)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 56,7 (7,2-444)	Hemorragia digestiva alta Diclofenaco: 5,1 (3,1-8,4)
Laporte et al, 2004 ⁶	1999-2001 (España/Italia)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 24,7 (8,0-77,0)	Hemorragia digestiva alta 8,2 (7,1-9,5)
Gallerani et al, 2004 ⁷	1988-1998 (Italia)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 2,5 (1,4-4,2)	Hemorragia digestiva alta 2,1 (1,7-2,6)
Lanas et al 2006 ⁸	2001-2004 (España)	Caso-control	Hemorragia digestiva alta 11,2 (4,4-28,4)	Hemorragia digestiva alta 5,0 (4,3-5,8)

Bibliografía:

1. Traversa G, Walker A, Ippolito F et al. Gastroduodenal toxicity of different NSAIDs. *Epidemiology*. 1995; 6:49-54.
2. García Rodríguez LA, Cattaruzza C, Troncon M et al. Risk of hospitalisation for UGI bleeding associated with ketorolac, other NSAIDs, calcium antagonists, and antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1998;158:33-39.
3. Menniti-Ippolito F, Maggini M, Rashetti R et al. Ketorolac use in outpatients and GI hospitalisations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54:393-397.
4. Llorente-Melero M.J, Tenías Burillo J.M, Zaragoza Marcet A. Comparación del riesgo de hemorragia digestiva alta asociado a diferentes anti-inflamatorios no esteroideos *Rev Esp Enferm Dig*. 2002; 94:7-12.
5. Lanás A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with nonaspirin cardiovascular drugs, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 173-178.
6. Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs – newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411-420.
7. Gallerani M, Simonato M, Manfredini R, Volpato S, Vigna, Fellin R. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 103-110.
8. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 1731-1738.



ANEXO III – NI 2007/02

Información sobre el uso de ketorolaco en España

A continuación se presentan dos estudios locales en los que se dispone de información sobre el uso de Ketorolaco en España. La evaluación de estos estudio se ha centrado principalmente sobre las indicaciones, duración del tratamiento y la dosis diaria utilizadas.

Estudio con una red de oficinas de farmacias:

En el período 2001-2002 se realizó un estudio transversal con una red de oficinas de farmacia (patrocinado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). El objetivo de este estudio era conocer el patrón de uso en España de los AINE más relevantes en términos de indicaciones, dosis, duración, regularidad de su uso, características de los pacientes (sexo, edad, historia de trastornos GI, uso previo de un AINE, y el motivo del cambio de AINE), y el uso concomitante de otros fármacos, incluyendo IBP (inhibidores de la bomba de protones) y antagonistas H₂. Se seleccionaron 11 AINE (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, piroxicam, indometacina, ketorolaco, meloxicam, nabumetona, nimesulida, rofecoxib y celecoxib). Se entrevistó de forma consecutiva a un máximo de 4 pacientes por AINE y por oficina de farmacia entre todos aquellos que solicitaban uno de los AINE del estudio. Se excluyeron los AINE de dispensación sin receta médica. Se entrevistó un total de 2213 sujetos, 163 de los cuales habían requerido medicamentos que contenían ketorolaco.

Las características de los usuarios de ketorolaco mostraban que el 37% de los mismos eran varones, el 38% eran mayores de 65 años (con una media de edad de 53 años, (18-86; SD: ±18)). Sólo el 16% de los sujetos referían el uso de ketorolaco para el tratamiento del dolor post-operatorio. La mayoría de las indicaciones referidas eran dolores en localizaciones diversas (41%) y artrosis/dolor osteo-articular (21%). En el 16% de los casos las indicaciones recogidas fueron dolencias inflamatorias y dolor post-traumático. El 43% de los usuarios de ketorolaco repitieron este tratamiento (lo que sugiere una duración de más de 7 días de tratamiento) y el 26% de los pacientes estuvieron utilizando ketorolaco durante más de 3 meses.

En cuanto a la dosis diaria, en el 45% de los pacientes ésta fue inferior a 30 mg, en el 40% de los pacientes fue de 30 mg y en el 9% de los pacientes fue superior a los 30 mg (no se conocía la dosis en el 7% de los pacientes)

Entre los usuarios de ketorolaco, el 7% mencionó antecedentes clínicos de úlcera péptica y/o complicaciones de úlceras (comparado con el 5% entre los usuarios de otros AINE, n.s.) y el 17% recibía tratamiento concomitante con IBP (comparado con el 18% de los usuarios de otros AINE). Los pacientes que tomaban ketorolaco recibían concomitantemente otros AINE en una mayor proporción que aquellos que recibían cualquier otro AINE (7,4% vs. 4,2%; p=0,05), lo que podría interpretarse como que algunos médicos no consideran ketorolaco como un AINE. El 4,2% de los pacientes recibían concomitantemente tratamiento con ácido acetilsalicílico (la mayoría a dosis bajas). Hay que destacar que en la ficha técnica el uso concomitante de ketorolaco con AINE o ácido acetilsalicílico está formalmente contraindicado.

Estudio caso-control realizado por la Sociedad Española de Gastroenterología:

En este estudio de casos y controles, recientemente publicado (Lanas et al 2006), se identificaron 46 sujetos controles que referían haber tomado ketorolaco (en la semana previa a la entrevista o con anterioridad). La indicación más frecuente fue el dolor osteomuscular (67%) y solamente el 13% tomaba el fármaco como tratamiento de dolor post-operatorio o de cólico renal. La dosis diaria fue de 30 mg en el 24% de los pacientes e inferior a 30 mg en el 74% de los sujetos.