



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

KETOROLACO

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios, no esteroideos.

Código ATC: S01BC05.

3.1. Farmacodinamia

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado heterocíclico del ácido acético con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética por vía sistémica. Su acción tras la administración oftálmica se cree que podría ser debida a la inactivación de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 que catalizan la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas a nivel ocular, impidiendo así la participación de éstas como mediadoras del proceso inflamatorio local.

Existe evidencia clínica de eficacia del ketorolaco administrado por vía tópica ocular en el alivio de la inflamación, el escozor y el dolor asociados a procedimientos quirúrgicos oftalmológicos como extracción de catarata y queratectomía fotorrefractiva.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Posterior a su administración oftálmica el ketorolaco alcanza niveles elevados en humor acuoso y produce una marcada reducción de las concentraciones locales de prostaglandinas E₂; sin embargo, su absorción sistémica es de muy escasa magnitud.

Distribución

La instilación de 1 gota de una solución al 0,5% cada 8 horas por 10 días en voluntarios sanos produjo en el 20% de ellos concentraciones plasmáticas equivalentes a un 4 - 8% de la generada con la administración oral de 10 mg 4 veces al día. En el resto de los sujetos los niveles séricos del fármaco se ubicaron por debajo del límite de detección. Su cinética a nivel sistémico se asume igual a la observada tras la administración por vía oral o parenteral. Se distribuye en forma limitada y se une a proteínas en un 99%. Se excreta en pequeñas cantidades la leche materna y atraviesa la placenta.

Biotransformación

Se metaboliza en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico e hidroxilación (en menor grado), transformándose en productos inactivos.

Eliminación





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metaboliza en el hígado dando lugar a productos inactivos que se excretan, junto con un 60% de fármaco inalterado, por la orina en y las heces. Exhibe una vida media de eliminación terminal de 4 - 6 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En las evaluaciones de mutagenicidad el ketorolaco resultó negativo en los ensayos *in vitro* de mutación genética bacteriana (con *Salmonella typhimurium*, *Saccaromyces cerevisiae* y *Escherichia coli*) y de síntesis no programada de ADN, así como en la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón. Sin embargo, incrementó la incidencia de anomalías cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO) tras la exposición a concentraciones equivalentes a 1000 veces la concentración plasmática en humanos.

Los ensayos en ratones expuestos por 18 meses y en ratas por 2 años a dosis orales de ketorolaco equivalentes a 156 y 62 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas por vía oftálmica en seres humanos no mostraron evidencias de carcinogenicidad.

Los estudios de reproducción en ratas machos y hembras con dosis orales 280 y 499 veces, respectivamente, superiores a sus equivalentes por vía oftálmica en humanos no revelaron efectos adversos sobre la fertilidad. Durante la organogénesis la exposición en conejos y ratas a dosis 112 y 312 veces, respectivamente, superiores a sus equivalentes por vía oftálmica en humanos no produjo teratogenicidad. Sin embargo, cuando se administró a las ratas una dosis 46 veces superior a la del humano después del día 17 de la gestación, se observaron distocias y aumento en la mortalidad de las crías.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la inflamación conjuntival posterior a cirugía oftálmica.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Para productos de uso oftálmico (Solución) con ketorolaco al 0,4 o 0,5%:

Adultos

Una (1) gota en el ojo afectado cada 6 horas, comenzando 24 horas antes del procedimiento y continuando después del mismo, conforme al criterio médico, sin exceder de 2 semanas.

5.2. Dosis máxima

La dosis usual establecida. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se han establecido aún las dosis ni las indicaciones recomendadas en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Inclinar la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

No aplicar en exceso, con mayor frecuencia, ni por más tiempo del indicado por el médico.

Cuando se emplee más de un medicamento por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. Si uno de los productos es ungüento, deberá administrarse de último.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones locales de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Irritación, escozor y/o dolor ocular.

Frecuentes: Visión borrosa y/o disminuida, queratitis superficial, edema ocular y/o palpebral, prurito ocular, hiperemia conjuntival, inflamación ocular, iritis, infección ocular, hemorragia retiniana, edema macular, aumento de presión intraocular.

Poco frecuentes: Úlcera corneal, infiltrados corneales, sequedad ocular, epífora.

Frecuencia no conocida: Erosión, perforación y adelgazamiento corneal, rotura epitelial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo o exacerbación del asma.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios y no existen reportes de interacción medicamentosa con la administración tópica ocular de ketorolaco. Dada su escasa absorción sistémica y baja concentración en las dosis usuales, es poco probable la ocurrencia de alguna interacción clínicamente importante.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito con la administración oftálmica.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de AINEs en general se han reportado casos graves y potencialmente fatales de hipersensibilidad. Por ello, y considerando la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con este producto se debe investigar cuidadosamente en el paciente la existencia de antecedentes en tal sentido y, en caso positivo, evitar su prescripción. Así mismo, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y procurar asistencia médica ante la aparición repentina de: erupción generalizada u otras manifestaciones cutáneas, fiebre, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta, debilidad y dificultad respiratoria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Dado que los AINEs tópicos, al igual que los corticoesteroides, pueden enlentecer la cicatrización de heridas, la administración simultánea de ambos por vía oftálmica podría incrementar el riesgo.

Ante la posibilidad de un efecto antiagregante plaquetario, se recomienda usar con precaución en pacientes con tendencias hemorrágicas o que reciben tratamiento con medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado.

El uso de AINEs tópicos oculares se ha asociado a la posibilidad de lesiones corneales graves como: erosión, ulceración, perforación o adelgazamiento corneal y rotura epitelial. Debido a ello, se debe instruir a los pacientes a notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presenta alguna manifestación ocular adversa que haga sospechar dicha complicación. En tales casos se deberá suspender el producto y proceder a las medidas diagnósticas y terapéuticas que correspondan.

La experiencia post-mercadeo con AINEs oftálmicos sugiere que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos epiteliales corneales, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (como síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o que requieren someterse nuevamente a cirugía tras un período corto de tiempo, presentan un riesgo incrementado de efectos adversos que podrían comprometer seriamente la función visual. Por ello, se recomienda precaución extrema al usar ketorolaco oftálmico en tales circunstancias.

La experiencia post-autorización con AINES por vía tópica también sugiere que su uso antes de las 24 horas anteriores de la operación o más allá de los 14 días posteriores a la operación puede aumentar el riesgo del paciente a la aparición y gravedad de los efectos adversos corneales.

Se han notificado tras la comercialización casos de broncoespasmo o exacerbación del asma en pacientes que tienen una hipersensibilidad conocida a la aspirina/fármacos antiinflamatorios no esteroideos o bien tienen un historial clínico de asma asociado al uso de ketorolaco, lo que puede resultar contributivo. Se recomienda precaución al administrar ketorolaco en estos individuos.

Es importante advertir a los pacientes que durante la instilación deben evitar el contacto del gotero o dispensador con la zona afectada a objeto prevenir la posibilidad de lesiones oculares y la contaminación del producto.

Durante el tratamiento se debe evitar el uso de lentes de contacto.

8.2. Embarazo

Aunque en los estudios con animales de experimentación no se observaron efectos teratogénicos tras la administración oftálmica del ketorolaco, no existen estudios





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable. Sin embargo, dado que en embarazos a término el uso de AINE's puede provocar el cierre prematuro del ducto arterioso, se recomienda evitar su empleo durante el tercer trimestre del embarazo.

8.3. Lactancia

Dado que el ketorolaco se distribuye en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su uso por vía oftálmica durante la lactancia, por lo tanto, no se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

8.4. Fertilidad

No existen datos adecuados sobre el uso de ketorolaco trometamol en la fertilidad en humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir al paciente la posibilidad de que este producto cause visión borrosa transitoria. El paciente debe esperar hasta que este síntoma desaparezca antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ketorolaco, al ácido acetilsalicílico y a otros AINE's.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica ocular de ketorolaco. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna manifestación local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

Lavar el ojo con abundante agua tibia.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, al ácido acetilsalicílico o a otros analgésicos antiinflamatorios.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2023



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

