

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orudis 100 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene: 100 mg de ketoprofeno (D.C.I.).

Cada ml de solución inyectable contiene: 50 mg de ketoprofeno (D.C.I.).

Excipiente con efecto conocido: alcohol bencílico 50 mg en cada ampolla de 2 ml (ver secciones 4.4 y 4.6).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide. Artrosis. Espondilitis anquilosante. Episodio agudo de gota.

La forma inyectable está especialmente indicada, en el tratamiento de ataque de los cuadros agudos con predominio del dolor.

4.2. Posología y forma de administración

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos: 100-200 mg al día, por vía intramuscular. No debe administrarse Orudis 100 mg solución inyectable por vía intravenosa.

La dosis recomendada es de 1 a 2 ampollas al día (dividido en 2 inyecciones con un intervalo mínimo de 6 horas).

En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, la administración del medicamento se efectuará por vía oral o rectal. La duración máxima del tratamiento por vía intramuscular es de 5 a 15 días.

La dosis máxima diaria es de 200 mg. Antes de iniciar el tratamiento con una dosis de 200 mg diarios se deberá evaluar cuidadosamente el balance beneficio/riesgo; no se recomiendan dosis más altas (ver también la sección 4.4).

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

- **Poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia renal y ancianos:

Es aconsejable reducir la dosis inicial y mantener a estos pacientes con la mínima dosis efectiva. Tan sólo debe considerarse un ajuste individual de la dosis, una vez que haya sido verificada una buena tolerancia individual (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y mantenidos con la mínima dosis efectiva (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica:

No debe emplearse en niños menores de 3 años (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad tales como broncoespasmo, agudizaciones del asma, rinitis, urticaria o cualquier otro tipo de reacción alérgica a ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ketoprofeno también está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Ketoprofeno está también contraindicado en los siguientes casos:

- Úlcera péptica activa, o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación relacionada con tratamientos previos con AINEs.
- Predisposición hemorrágica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Casos de sangrado cerebrovascular o cualquier otro sangrado activo.
- En pacientes con trastornos hemostáticos o en tratamiento con anticoagulantes.

Por su contenido en alcohol bencílico, Orudis 100 mg solución inyectable no debe ser administrado a niños prematuros ni recién nacidos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Las reacciones adversas pueden minimizarse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

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

Riesgos gastrointestinales:

Se han notificado perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (que pueden ser mortales) ocurridas en cualquier momento durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), entre los que se encuentra el ketoprofeno, con o sin síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves.

Existe evidencia epidemiológica de que ketoprofeno puede asociarse con mayor riesgo de toxicidad grave gastrointestinal que otros AINEs, especialmente cuando se utilizan dosis altas (ver también las secciones 4.2 y 4.3).

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con

hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal), durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales).

Se debe recomendar precaución a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), agentes antiagregantes como la aspirina o nicorandil (ver sección 4.5).

Uso en pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada sufren con mayor frecuencia reacciones adversas a los AINEs, concretamente perforaciones y hemorragias gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ketoprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe tener precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento AINEs.

Datos procedentes de estudios clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de AINEs distintos a la aspirina, especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración, se puede asociar con un aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Al igual que todos los AINEs, se debe tener una consideración especial cuando se trate a pacientes que presenten hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad isquémica cardiaca establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, y esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se ha notificado un aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs no aspirina para dolor perioperativo en cirugía bypass coronaria (CABG).

Se ha notificado aumento del riesgo de fibrilación auricular en asociación con la utilización de AINEs.

Riesgo de reacciones cutáneas graves:

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas mortales, en asociación con la utilización de AINEs, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Orudis 100 mg solución inyectable ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes:

Orudis puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Orudis para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran

Precauciones

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) pues podrían exacerbar dichas patologías (ver sección 4.8).

Al comienzo del tratamiento es necesario monitorizar cuidadosamente la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, insuficiencia renal crónica, pacientes sometidos a tratamientos con diuréticos y particularmente pacientes de edad avanzada. En estos pacientes la administración de ketoprofeno puede producir una reducción del flujo sanguíneo renal, causada por la inhibición de las prostaglandinas y originar así una disfunción renal.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos se ha comprobado que el efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético del ketoprofeno, en procesos infecciosos puede enmascarar síntomas de la evolución de la infección como la fiebre.

Deben evaluarse periódicamente los niveles de transaminasas en aquellos pacientes con determinaciones de la función hepática alteradas o con historial de enfermedad hepática, particularmente en los tratamientos a largo plazo.

El uso de AINEs puede alterar la fertilidad femenina y no están recomendados en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión del AINEs.

Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o poliposis nasal tienen un mayor riesgo a padecer alergia a aspirina y/o AINEs que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en sujetos alérgicos a aspirina o a AINEs (ver sección 4.3).

- Riesgo de sangrado gastrointestinal: el riesgo relativo aumenta en sujetos que tienen un peso corporal bajo. Si se produce sangrado gastrointestinal o úlcera, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento.
- Se debe realizar el recuento sanguíneo y el control de las funciones renal y hepática durante el tratamiento de larga duración.
- Hipercalemia: Se deben monitorizar los niveles de potasio en caso de hipercalemia producida por diabetes o por el tratamiento concomitante con agentes ahorradores de potasio (ver Interacciones).

Puede utilizarse ketoprofeno en combinación con derivados morfínicos si el dolor es severo.

Advertencia sobre excipientes

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 50 mg de alcohol bencílico en cada ampolla de 2 ml, equivalente a 25 mg/ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

La administración por vía intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte en neonatos ("síndrome de jadeo"). No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad.

Los volúmenes elevados de alcohol bencílico se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal y durante el embarazo y lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

- Salicilatos a dosis elevadas y otros antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2):

La administración conjunta con ketoprofeno produce un aumento del riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

- Anticoagulantes: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
 - Heparina.
 - Antagonistas de Vitamina K (ej: warfarina).
 - Antiagregantes plaquetarios (ej: ticlopidina, clopidogrel).
 - Inhibidores de la trombina (ej: dabigatran).
 - Inhibidores directos del factor Xa (ej: apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Si la administración concomitante es inevitable, se debe monitorizar estrechamente al paciente.

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).

- Litio:

La administración conjunta puede inducir aumento de los niveles plasmáticos de litio, en ocasiones alcanzando niveles tóxicos debido a la disminución de la excreción renal de litio. Si es necesario, se debería monitorizar estrechamente la concentración plasmática de litio y ajustar la dosis de litio durante y después de la terapia con AINEs.

- Metotrexato a dosis superiores a 15 mg/semana:

La administración conjunta con ketoprofeno produce un aumento del riesgo de la toxicidad hematológica del metotrexato, en particular cuando éste se administra a altas dosis (> 15 mg/semana), posiblemente relacionado con el desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y con su disminución del aclaramiento renal.

Dejar al menos 12 horas entre la discontinuación o iniciación del tratamiento con ketoprofeno y la administración de metotrexato.

Asociaciones que requieren precauciones de uso

- Diuréticos:

Los pacientes y en particular los pacientes deshidratados en tratamiento con diuréticos, tienen un mayor riesgo de desarrollar fallo renal secundario a la reducción del flujo sanguíneo provocada por la inhibición de las prostaglandinas. Estos pacientes deben ser rehidratados antes de iniciar la administración conjunta y su función renal monitorizada cuando se inicie el tratamiento (ver sección 4.4).

- Pentoxifilina:

Hay un incremento de riesgo de hemorragia por lo que es necesaria una monitorización clínica más frecuente así como una monitorización del tiempo de sangrado.

- Inhibidores de la ECA y antagonistas de Angiotensina II:

En pacientes con la función renal comprometida (ej.: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede ocasionar un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda.

- Metotrexato a dosis inferiores a 15 mg/semana:

Durante las primeras semanas de tratamiento conjunto, debe realizarse un recuento sanguíneo semanalmente. Si hay alteración de la función renal o es un paciente de edad avanzada, el control debe ser realizado con más frecuencia.

- **Tenofovir:**

La administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir con AINEs puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.

- **Nicorandil:**

En los pacientes que recibieron conjuntamente nicorandil y AINEs, existe un mayor riesgo de complicaciones graves como la ulceración, perforación y hemorragia gastrointestinales (ver sección 4.4).

- **Glucósidos cardíacos:**

No se ha demostrado una interacción farmacocinética entre ketoprofeno y digoxina. Sin embargo, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, ya que los AINEs pueden reducir la función renal y disminuir el aclaramiento renal de los glucósidos cardíacos.

- **Ciclosporina:**

Incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

- **Tracrolimus:**

Incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

Asociaciones a tener en cuenta

- **Antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos):**

Riesgo de reducción del efecto antihipertensivo (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por los AINEs).

- **Trombolíticos:**

Incremento del riesgo de sangrado.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):**

Incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

- **Ciclosporina, tacrolimus:**

Riesgo de un efecto nefrótico aditivo, particularmente en pacientes de edad avanzada.

Riesgos relacionados con hipercalemia: Algunos medicamentos o grupos terapéuticos puede producir hipercalemia, por ejemplo las sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, AINEs, heparinas (bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim. La aparición de hipercalemia puede depender de la presencia de cofactores. El riesgo aumenta cuando se administran conjuntamente los medicamentos indicados anteriormente.

Riesgos relacionados con el efecto antiplaquetario: Diversas sustancias se ven envueltas en interacciones debido a sus efectos antiplaquetarios: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. El uso de medicamentos antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde

menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embriofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ketoprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar ketoprofeno a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ketoprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de la constricción del ductus arterioso después de la exposición a ketoprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ketoprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

2) Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- Toxicidad renal: disfunción renal (véase más arriba), que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis.

Al final del embarazo la madre y el neonato pueden estar expuestos a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

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

Lactancia:

No hay datos disponibles sobre la excreción de ketoprofeno en la leche materna. No se recomienda el uso de ketoprofeno en mujeres durante el período de lactancia.

Los volúmenes elevados de alcohol bencílico se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, durante el embarazo y lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes sobre los posibles efectos adversos sobre el SNC como somnolencia, mareo o convulsiones (ver sección 4.8) y se debe aconsejar que no deben conducir ni utilizar máquinas si aparecen estos síntomas.

Los pacientes deben ser advertidos de posibles alteraciones visuales. Si los pacientes las experimentan, no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas que se presentan agrupadas según su frecuencia en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistema de MedDRA.

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con ketoprofeno en adultos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Frecuencia no conocida: anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, insuficiencia de la médula ósea

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas (incluido shock)

Trastornos psiquiátricos

- Frecuencia no conocida: depresión, alucinaciones, confusión, cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

- Poco frecuentes: dolor de cabeza, mareo, somnolencia
- Frecuencia no conocida: meningitis aséptica, convulsiones, vértigo

Trastornos visuales

- Raras: visión borrosa (ver sección 4.4)

Trastornos del oído y del laberinto

- Raras: tinnitus

Trastornos cardíacos

- Frecuencia no conocida: exacerbación de la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular

Trastornos vasculares

- Frecuencia no conocida: hipertensión arterial, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Raras: asma
- Frecuencia no conocida: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos), rinitis

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: náuseas, vómitos
- Poco frecuentes: estreñimiento, diarrea, gastritis
- Raras: estomatitis, úlcera péptica
- Frecuencia no conocida: pancreatitis, hemorragia y perforación gastrointestinal

Otros trastornos son: melena y hematemesis, malestar gastrointestinal, dolor gástrico y casos raros de colitis

Trastornos hepatobiliares

- Raras: hepatitis, elevación de los niveles de transaminasas, elevación del nivel de bilirrubina en sangre debido a los trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: rash, prurito
- Frecuencia no conocida: fotosensibilidad, alopecia, urticaria, empeoramiento de urticaria crónica, angioedema, reacciones ampollas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada

Trastornos renales y urinarios

- Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrítico,
- Retención de agua/sodio con posible edema, hipercalemia (ver sección 4.4 y sección 4.5),
- Daño orgánico renal que puede producir insuficiencia renal aguda: se han notificado casos aislados de necrosis tubular aguda y necrosis papilar renal.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

- Poco frecuentes: edema
- Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de inyección incluyendo embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Frecuencia no conocida: hiponatremia

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En adultos, los signos principales de sobredosis son dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se han observado durante intoxicaciones graves hipotensión, depresión respiratoria y sangrado gastrointestinal.

El paciente debe ser trasladado a un área hospitalaria especializada donde se puede iniciar un tratamiento sintomático.

No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios: Derivados de ácido propiónico.
Código ATC: M01AE03 - Ketoprofeno

El ketoprofeno, derivado del ácido fenil-propiónico, es un agente antiinflamatorio no esteroide.

El ketoprofeno muestra actividad antiinflamatoria (a altas dosis) y analgésica (a dosis bajas). Muchas de sus acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. El ketoprofeno inhibe la síntesis de las prostaglandinas en los tejidos corporales, inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la formación de precursores de prostaglandina (endoperóxidos) a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas parecen sensibilizar los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos (bradiquinina, histamina). El ketoprofeno es también un potente inhibidor de la bradiquinina, uno de los mediadores químicos de la inflamación y del dolor, y previene la liberación de enzimas lisosomiales que provocan la destrucción tisular en las reacciones inflamatorias.

Los fenómenos descritos se producen a nivel periférico, aunque también se ha podido demostrar que el ketoprofeno posee una acción analgésica a nivel del sistema central. La administración de ketoprofeno intraventricular en el cerebro, inhibe la hiperalgesia experimental en animales. Por otra parte, el ketoprofeno atraviesa la barrera hematoencefálica e induce un descenso de prostaglandinas en el sistema nervioso central de la rata, tras la administración subcutánea. La acción central parece confirmarse en el hombre, ya que el ketoprofeno, administrado por vía i.v., aumenta el reflejo nociceptivo de flexión provocado por estimulación del nervio sural en sujetos sanos, lo que no ocurre en pacientes con sección medular completa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima se obtiene entre 20 y 30 minutos tras su administración (T_{max}).

Distribución

La vida media plasmática es de aproximadamente 1,5 a 2 horas. La unión a proteínas plasmáticas del ketoprofeno se sitúa en torno al 99%. El producto difunde al líquido sinovial y atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución es aproximadamente 7 l.

Biotransformación

La biotransformación del ketoprofeno se efectúa principalmente mediante conjugación con ácido glucorónico y, en mucha menor medida, mediante hidroxilación. Menos del 1% de la dosis de ketoprofeno administrada se encuentra en la orina en forma inmodificada, mientras que el componente glucuroconjugado representa entre el 65 y el 85%.

Eliminación

La excreción del ketoprofeno se realiza principalmente por la orina. El 50% de la dosis se excreta en las primeras 6 horas tras su administración. En los 5 días que siguen a la administración, el 50-90 % de la dosis se excreta por el riñón y el 1-8 % por las heces.

Poblaciones especiales

En pacientes ancianos se ha detectado una ligera modificación de los parámetros farmacocinéticos, aunque no hay evidencia de repercusión clínica. En pacientes con cirrosis alcohólica se ha observado un descenso del aclaramiento plasmático. En pacientes con insuficiencia renal crónica se ha observado un alargamiento de la vida media de eliminación y un descenso del aclaramiento plasmático (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en ratas tratadas con ketoprofeno reflejan que la DL₅₀ por vía I.M. es 125 mg/kg.

No se dispone de datos sobre toxicidad crónica tras la administración intramuscular de ketoprofeno.

Los estudios de toxicidad aguda llevados a cabo con animales tratados con ketoprofeno reflejan que la DL₅₀ por vía oral es de 62400 µg/kg en ratas, 360mg/kg en ratones y 1.300 mg/kg en cobayas.

En lo que respecta a los estudios de toxicidad crónica, la administración oral de 300 mg/kg de ketoprofeno en ratas durante 26 semanas, de forma intermitente, produjo efectos endocrinos y sanguíneos. También en ratas, la administración oral de 1.080 mg/kg de ketoprofeno en ratas durante 30 días, de forma continua, produjo efectos respiratorios y gastrointestinales. En perros, el ketoprofeno (1092 mg/kg durante 13 semanas, v.o.) provocó alteraciones gastrointestinales (ulceración o hemorragia duodenal).

Efectos sobre la reproducción y toxicidad fetal.

En tres especies estudiadas (ratón, rata y conejo), los estudios relativos a las funciones reproductoras, mostraron que el ketoprofeno presentó algunos efectos atribuibles a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas: ligera reducción de la tasa de implantación y algunos casos de retraso en el parto o distocia. No se observaron efectos teratogénicos.

Mutagenicidad y cancerogenicidad

Los ensayos in vitro (test de Ames) e in vivo (ratones) no revelaron actividad mutagénica para el ketoprofeno. Tampoco se detectó actividad carcinogénica en estudios con ratones y ratas, administrando ketoprofeno por vía oral durante 24 meses y 91 semanas respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Arginina, alcohol bencílico, ácido cítrico monohidrato, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 6 ampollas de vidrio color ámbar conteniendo 2 ml de solución.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

55857

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

Fecha de la primera autorización: **16** Julio 1982

Fecha de la renovación de la autorización: 16 Julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023