

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene:

Dexketoprofeno (como dexketoprofeno trometamol).....50 mg.

Cada ml de solución inyectable contiene:

Dexketoprofeno 25 mg (como dexketoprofeno trometamol)

Excipientes:

Cloruro de sodio.....4 mg

Etanol .....100 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión (inyectable o concentrado esteril).

Solución transparente e incolora.

Ph (6.5-8.5)

Osmolaridad de la ampolla (2900-3200 mOsmol/l)

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología:

*Adultos*

La dosis recomendada es 50 mg cada 8-12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg.

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

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).

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos (ver sección 5.1).

*Población de edad avanzada*

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg (ver sección 4.4).

#### *Disfunción hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5-9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente (ver sección 4.4). Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-15) (ver sección 4.3).

#### *Disfunción renal*

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) (ver sección 4.4), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

Dexketoprofeno solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes.

#### Forma de administración

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- Uso intramuscular: el contenido de una ampolla (2 ml) de Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
- Uso intravenoso:
  - Infusión intravenosa: La solución diluida, preparada tal y como se describe en la sección 6.6, se debe administrar por perfusión lenta durante 10-30 minutos. La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.
  - Bolus intravenoso: si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

#### Instrucciones para la manipulación del producto

Cuando se administra Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio (ver también secciones 6.2 y 6.6).

Para la administración como perfusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural (ver también secciones 6.3 y 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG no se administrará en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.

- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) o dispepsia crónica.
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-15).
- Pacientes con diatesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La seguridad en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Dexketoprofeno NORMON con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes de edad avanzada: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p. ej. 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 pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes del tipo dicumarínico y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Dexketoprofeno NORMON el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Todos los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno trometamol y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno trometamol (ver sección 4.5).

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la AST y ALT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Se recomienda administrar con precaución Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal, así como en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección 4.2).

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno trometamol.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es

favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (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 Dexketoprofeno NORMON ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Como otros AINE, dexketoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedarse embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dexketoprofeno trometamol. No debe utilizarse dexketoprofeno en el primer y segundo trimestre del embarazo si no es estrictamente necesario.

Este medicamento contiene 10% de etanol que se corresponde con una cantidad de 200 mg por dosis.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y pacientes de grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE, incluyendo elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (ver sección 4.4) (debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.

- Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicémico de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuroconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.
- Quinolonas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

### Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- en el feto:
  - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
  - disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
  - una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
  - una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG puede causar efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción y uso de maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de dexketoprofeno trometamol se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo notificaciones aisladas.

| <b>ÓRGANO/SISTEMA</b>                                  | <b>Frecuentes<br/>(<math>\geq 1/100</math> a<br/><math>&lt;1/10</math>)</b> | <b>Poco frecuentes<br/>(<math>\geq 1/1.000</math> a<br/><math>&lt;1/100</math>)</b> | <b>Raras<br/>(<math>\geq 1/10.000</math> a<br/><math>&lt;1/1.000</math>)</b> | <b>Muy raras<br/>(<math>&lt;1/10.000</math>)</b> |
|--|---|---|--|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | ---   | Anemia  | ---  | Neutropenia, trombocitopenia                     |

|   |                  |   |  |   |
|---|------------------|---|--|---|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                    | ---              | ---   | Edema de laringe   | Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>           | ---              | ---   | Hiperglicemia, hipoglicemia, hipertrigliceridemia, anorexia                              | ---   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                               | ---              | Insomnio  | ---  | ---   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        | ---              | Cefalea, mareo, somnolencia   | Parestesia, síncope  | ---   |
| <b>Trastornos oculares</b>                                    | ---              | Visión borrosa  | ---  | ---   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    | ---              | ---   | Tinnitus   | ---   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                   | ---              | ---   | Extrasístole, taquicardia  | ---   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  | ---              | Hipotensión, sofocos  | Hipertensión, tromboflebitis superficial   | ---   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    | ---              | ---   | Bradipnea  | Broncoespasmo, disnea   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          | Náuseas, vómitos | Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca | Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4) | Pancreatitis  |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>                             | ---              | ---   | Hepatitis, Ictericia   | Daño hepatocelular  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          | ---              | Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada                                | Urticaria, acné  | Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica (syndrome de Lyell), edema angioneurótico, edema facial, reacciones de fotosensibilidad |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> | ---              | ---   | Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar                  | ---   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         | ---              | ---   | Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria                 | Nefritis o síndrome nefrótico   |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>        | ---              | ---   | Alteraciones menstruales, alteraciones   | ----  |



|  |  |   |                               |      |
|--|--|---|-------------------------------|------|
|  |  |   | prostáticas                   |      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia | Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío | Escalofríos, edema periférico | ---- |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     | ---  | ----                                      | Análítica hepática anormal    | ---  |

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 pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Como con otros AINE podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

#### 4.9 Sobredosis

Se desconoce la sintomatología por sobredosis. Fármacos similares han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnolencia, vértigo, desorientación, cefalea).

En caso de ingestión o administración accidental excesiva, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático de acuerdo a la situación clínica del paciente.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE017

El dexketoprofeno trometamol es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propionico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa.

Específicamente, se produce una inhibición de la transformación de la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, que producen prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y PGD<sub>2</sub> así como prostaciclina PGI<sub>2</sub> y tromboxanos (TxA<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub>). Además, como efecto indirecto adicional, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar a otros mediadores de la inflamación como las quininas.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Estudios clínicos realizados sobre diversos modelos de dolor, demostraron la actividad analgésica del dexketoprofeno trometamol.

La eficacia analgésica de dexketoprofeno trometamol administrado por vía intramuscular e intravenosa fue investigada en el tratamiento del dolor moderado a intenso en varios modelos quirúrgicos de dolor (cirugía ortopédica y cirugía ginecológica/abdominal), así como en dolor musculoesquelético (modelo de dolor lumbar agudo) y cólico renal.

En los estudios realizados el inicio del efecto analgésico fue rápido, con un efecto máximo alcanzado durante los primeros 45 minutos. La duración del efecto analgésico después de la administración de 50 mg de dexketoprofeno es normalmente de 8 horas.

Los estudios clínicos en dolor postoperatorio han demostrado que dexketoprofeno trometamol empleado en combinación con opiáceos reduce significativamente el consumo de éstos. En los estudios en dolor postoperatorio en los que los pacientes recibían morfina mediante un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), los pacientes tratados con 50 mg de dexketoprofeno requirieron una cantidad significativamente menor de morfina (entre 30-45% menos) que los pacientes del grupo placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intramuscular de dexketoprofeno trometamol en humanos, las concentraciones máximas se alcanzan a los 20 minutos (rango de 10 a 45 minutos). Para dosis únicas de 25 y 50 mg, el área bajo la curva se ha demostrado proporcional a la dosis después de la administración intramuscular e intravenosa.

En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que la C<sub>max</sub> y el AUC tras la última administración intramuscular o intravenosa no difieren de la obtenida a dosis única, lo que indica que no se produce acumulación del fármaco.

Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), el volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/Kg. El valor de la semivida de distribución fue aproximadamente 0,35 horas y el valor de la semivida de eliminación estuvo comprendido en un ámbito entre 1 y 2,7 horas. La principal vía de eliminación del dexketoprofeno es la glucuronconjugación seguida de excreción renal.

Tras la administración de dexketoprofeno trometamol, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), lo que demuestra que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos.

En individuos de edad avanzada sanos (65 o más años), la exposición fue significativamente más elevada que en voluntarios jóvenes tras dosis única y dosis repetidas administradas por vía oral (hasta un 55%), mientras que no hubo diferencias significativas en la C<sub>max</sub> ni en el t<sub>max</sub>. La semivida de eliminación se prolongó tras dosis única y dosis repetidas (hasta un 48%) y el aclaramiento total aparente se redujo.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos, en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad de la reproducción e inmunofarmacología no revelaron riesgos especiales para los humanos adicionales a los ya mencionados en otras secciones de la Ficha Técnica. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos indican un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) de 3 mg/kg/día. El principal efecto adverso observado a dosis elevadas, y dependiente de la dosis, fue erosión gastrointestinal y úlceras.

Como otros fármacos pertenecientes a la clase de los AINE, dexketoprofeno trometamol puede modificar la supervivencia embrio-fetal en animales, a través de efectos tanto indirectos, por las lesiones gastrointestinales provocadas en las madres gestantes, como directos sobre el desarrollo fetal.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Etanol  
Cloruro sódico  
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)  
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG no debe ser mezclado en pequeños volúmenes (ej. en una jeringa) con soluciones de dopamina, prometazina, pentazocina, petidina o hidroxicina, ya que daría lugar a la precipitación de la solución.

Las soluciones diluídas para perfusión obtenidas según se indica en la Sección 6.6 no deben mezclarse con prometacina ni con pentazocina.

Este producto no debe mezclarse con otros fármacos salvo los mencionados en la Sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

Después de la dilución de acuerdo a lo indicado en la Sección 6.6 la solución diluida, siempre que sea convenientemente protegida de la luz natural, resulta químicamente estable durante 24 horas, si se mantiene a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente. A menos que la dilución se haya realizado en unas condiciones asépticas controladas y validadas, el medicamento no debe conservarse más de 24 horas a 2 – 8°C y a 25° C protegido de la luz natural. De no ser así, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario (ver sección 6.6).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio tipo I color topacio conteniendo 2 ml de solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

Envases conteniendo 6 ampollas y 100 ampollas (envase clínico).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG ha mostrado ser compatible cuando se mezcla en pequeños volúmenes (ej. en una jeringa) con soluciones inyectables de heparina, lidocaína, morfina y teofilina.

Para administración como infusión intravenosa el contenido de una ampolla (2 ml) de Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG debe diluirse en un volumen de 30 a 100 ml de solución salina, glucosada o Ringer lactato. La solución debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural (ver también sección 6.3). La solución diluida es transparente.

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG, diluido en un volumen de 100 ml de solución salina o glucosada ha demostrado ser compatible con los siguientes medicamentos: dopamina, heparina, hidroxicina, lidocaína, morfina, petidina y teofilina.

No se ha observado adsorción del principio activo cuando soluciones diluidas de Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG se han almacenado en bolsas de plástico o dispositivos de administración fabricados con Etilvinilacetato (EVA), Propionato de celulosa (CP), Polietileno de baja densidad (LDPE) y Cloruro de polivinilo (PVC).

Dexketoprofeno NORMON 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión EFG está indicado para su uso como preparación unidosis y la solución no utilizada debe ser desechada.

Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para asegurar que es transparente e incolora: no debe utilizarse si se observan partículas.

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**

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Mayo de 2013.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2013.