

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Keithon 200 mg/20 mg, cápsulas de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación modificada contiene 200 mg de ketoprofeno y 20 mg de omeprazol. Excipientes: cada cápsula contiene p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de metilo y 105 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada (cápsula de liberación modificada).

Cápsula dura, con tapa y cuerpo de color blanco opaco, que contiene microgránulos esféricos de color blanco a blanco grisáceo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artrosis en pacientes con antecedentes o en riesgo de desarrollar úlceras gástricas o úlceras duodenales asociadas con el consumo de AINEs.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

El uso de Ketoprofeno/Omeprazol no está recomendado en niños menores de 15 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Ancianos

En pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva, la dosis inicial es de 100 mg/20 mg. Se puede aumentar en intervalos hasta alcanzar una dosis máxima de 200 mg/20 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica.

La aparición de efectos indeseables se puede minimizar usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

La cápsula debe ser tragada entera con ayuda de un vaso grande de agua, una vez al día junto con alimentos.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis diaria es de 100 mg/20 mg hasta 200 mg/20 mg, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis diaria máxima es de 200 mg/20 mg. La relación riesgo/beneficios se deberá considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con 200 mg/20 mg al día; no se recomienda el uso de dosis mayores (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a ketoprofeno o a omeprazol, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Último trimestre de embarazo (ver sección 4.6).
- Antecedentes de asma inducida por la administración de ketoprofeno o sustancias de acción similar tales como otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o el ácido acetilsalicílico.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas.
- Uso simultáneo con la Hierba de San Juan o sulfato de atazanavir (ver sección 4.5).
- No debe administrarse en combinación con claritromicina en pacientes con trastornos hepáticos (ver sección 4.5).
- Úlcera péptica activa, o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asociadas con el componente Ketoprofeno

Se debe evitar el uso concomitante de Keithon con AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Es posible minimizar los efectos indeseables usando la dosis mínima eficaz durante el período de tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Personas de edad avanzada: el paciente de edad avanzada tiene aumentada la frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, en especial hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser letales (ver sección 4.2).

Hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinales: hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, han sido comunicados con todos los AINEs en cualquier fase del tratamiento, con o sin síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

Ciertas pruebas epidemiológicas indican que ketoprofeno puede asociarse con un riesgo elevado de toxicidad gastrointestinal grave, con respecto a otros AINEs, en especial a dosis altas (ver también secciones 4.2 y 4.3).

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es mayor con dosis crecientes de AINEs en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se han complicado con hemorragias o perforación (ver sección 4.3), en pacientes con trastornos de la función plaquetaria y en personas de edad avanzada. Estos pacientes deberán comenzar el tratamiento con la menor dosis disponible.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, y especialmente los de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia GI), especialmente en las fases iniciales de tratamiento.

Se debe recomendar precaución a pacientes que reciban medicaciones concomitantes capaces de aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios tales como aspirina (ver sección 4.5).

La asociación con omeprazol permite reducir la toxicidad gastrointestinal. No obstante, se pueden producir hemorragias o úlceras/perforaciones gastrointestinales en cualquier momento del tratamiento. No necesariamente están precedidas por signos premonitorios, y pueden aparecer en pacientes sin antecedentes de tales manifestaciones. Se recomienda una estrecha vigilancia.

Cuando se produzca hemorragia GI en pacientes tratados con Keithon, se debe interrumpir el tratamiento.

Los AINEs se deben administrar con cuidado a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que se puede producir una exacerbación de estos trastornos (ver sección 4.8).

Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen mayores probabilidades de sufrir reacciones alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico y/o antiinflamatorios no esteroides que la población general. La administración de este producto puede inducir un ataque de asma (ver sección 4.3).

Se requieren vigilancia y asesoramiento apropiados en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, puesto que se ha informado de retención de líquidos y edema asociados con la terapia de AINEs.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos señalan que el uso de determinados AINEs (sobre todo a dosis altas y en tratamientos prolongados) puede estar asociado con un riesgo ligeramente incrementado de acontecimientos de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No se dispone de datos suficientes para excluir este riesgo en el caso de ketoprofeno.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica diagnosticada, arteriopatía periférica y/o enfermedades cerebrovasculares deben ser tratados con ketoprofeno sólo tras una cuidadosa valoración. La misma consideración se debe aplicar antes de iniciar tratamientos prolongados en pacientes con factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se deben vigilar estrechamente el volumen de orina y la función renal en pacientes con trastornos renales o hepáticos, bajo tratamiento con diuréticos, tras una intervención quirúrgica importante que haya implicado hipovolemia y, en especial, en las personas de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada, dado que la semivida de los AINEs es mayor, es necesario reducir las dosis (ver sección 4.2).

Durante el tratamiento prolongado, se recomienda vigilar la fórmula sanguínea y las funciones hepática y renal.

Asociadas con el uso de AINEs, se ha informado muy raramente de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Los pacientes parecen sufrir el máximo riesgo de estas reacciones al comienzo del tratamiento: en la mayor parte de los casos, la reacción se produce dentro del primer mes de tratamiento. Se deberá interrumpir la administración de Keithon ante la primera aparición de exantemas cutáneos, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los pacientes con antecedentes de reacciones de fotosensibilidad o fototoxicidad deben ser cuidadosamente vigilados.

Ketoprofeno, al igual que cualquier otro AINE, puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El componente ketoprofeno en Keithon está presente en una formulación de liberación prolongada; por lo tanto, este tratamiento no es adecuado cuando sea necesario que la acción del tratamiento se manifieste rápidamente.

Asociadas con el componente Omeprazol

El descenso de la acidez gástrica incrementa el recuento gástrico de bacterias presentes normalmente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con medicamentos que reducen la acidez conduce a un riesgo ligeramente aumentado de infecciones gastrointestinales, tales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

En pacientes con una función hepática gravemente alterada, se deben comprobar periódicamente los valores de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con omeprazol.

Durante los regímenes concomitantes con omeprazol y otros medicamentos, se debe actuar con precaución si se administran medicamentos adicionales, dado que pueden aparecer interacciones (ver sección 4.5). Esta advertencia es particularmente importante con productos que presentan un estrecho índice terapéutico tales como warfarina y fenitoína. Es necesario medir los niveles de estos, ya que puede ser necesaria una reducción de la dosis. Los niveles de ciclosporina pueden aumentar y, por lo tanto, se deben vigilar sus niveles en plasma (ver sección 4.5).

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como omeprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo, los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Aunque no se ha descrito con omeprazol oral, se han comunicado casos de ceguera y sordera con la forma inyectable; por consiguiente, en pacientes gravemente enfermos, se recomienda vigilar los sentidos de la vista y la audición.

Los inhibidores de la bomba de protones en dosis altas y durante tratamientos prolongados (>1 año) pueden aumentar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Keithon. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Keithon se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con raros problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

La formulación de omeprazol contiene parahidroxibenzoatos que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociadas con el componente ketoprofeno

Determinadas sustancias o clases terapéuticas presentan el potencial de contribuir a la aparición de hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina y tacrolimo, y trimetoprim.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de una combinación de factores. Este riesgo se ve incrementado por la administración combinada de las sustancias anteriormente mencionadas.

La administración concomitante de ketoprofeno con los siguientes productos exige una estrecha vigilancia. Si no es posible evitar la combinación, se requiere la constante observación clínica y vigilancia de los valores analíticos de laboratorio.

Uso concomitante no recomendado

Otros AINEs (incluidos salicilatos a dosis altas): aumento del riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinales (debido a los efectos sinérgicos aditivos).

Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de anticoagulantes tales como warfarina o heparina (ver sección 4.4).

Antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs): aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Litio: elevación de los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (debido a la excreción renal reducida de litio).

Si es preciso, se deberán vigilar estrechamente los niveles de litio, ajustando su dosificación durante el tratamiento combinado y después de suprimir el AINE.

Metotrexato (a dosis mayores que 15 mg/semana):

Aumento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y al desplazamiento de metotrexato de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas por parte de los AINEs).

Metotrexato no debe ser administrado menos de 12 horas antes del inicio o después de finalizar un tratamiento con ketoprofeno.

Combinaciones que se deben administrar con precaución

Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular debida a un descenso de la síntesis de prostaglandinas renales).

Adicionalmente, disminuye el efecto antihipertensivo.

El paciente debe estar hidratado y se debe vigilar la función renal al iniciar el tratamiento.

Metotrexato a dosis bajas (menos de 15 mg/semana): incremento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y desplazamiento de metotrexato de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas).

Se recomienda un control semanal del recuento sanguíneo durante las primeras semanas de tratamiento combinado.

En caso de una alteración (incluso leve) de la función renal y en pacientes de edad avanzada, se requiere una vigilancia más estrecha.

Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia.

Se debe aumentar la observación clínica y vigilar los tiempos de sangrado con mayor frecuencia.

Zidovudina: riesgo de incremento de los efectos tóxicos sobre los eritrocitos (efecto sobre los reticulocitos), con instauración de una anemia grave ocho días después de iniciar el tratamiento con el AINE.

Se recomienda realizar un recuento sanguíneo completo y de reticulocitos entre ocho y 15 días después de iniciar el tratamiento con el AINE.

Bloqueadores beta (por extrapolación de la interacción comunicada con indometacina): efecto antihipertensivo reducido (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras debida a los AINEs).

Ciclosporina, tacrolimo: riesgo de efectos nefrotóxicos aditivos, en especial en pacientes ancianos.

Dispositivo intrauterino anticonceptivo: existe una discutible posibilidad de menor eficacia del dispositivo intrauterino anticonceptivo.

Trombolíticos: mayor riesgo de hemorragia.

Asociados con el componente omeprazol

Contraindicaciones para el uso concomitante (ver sección 4.3)

Hierba de San Juan: descenso potencial clínicamente significativo de las concentraciones de omeprazol en plasma.

Atazanavir: reducción de los niveles de exposición a atazanavir.

Claritromicina: aumento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina en pacientes con trastornos hepáticos.

Combinaciones que se deben administrar con precaución

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: omeprazol se metaboliza en el hígado a través de isoformas del citocromo P450 (principalmente CYP 2C19, S-mefenitoína hidroxilasa) e inhibe las enzimas de la subfamilia CYP2C (CYP 2C19 y CYP 2C9), pudiendo retrasar la eliminación de otras sustancias activas metabolizadas por estas enzimas. Este efecto se ha observado con **fenitoína** y **warfarina** y con **benzodiazepinas** tales como diazepam, triazolam y flurazepam. Se recomienda la vigilancia periódica de pacientes tratados con warfarina o fenitoína, pudiendo ser necesario reducir la dosis de warfarina o fenitoína.

Ciclosporina: es necesario controlar los niveles plasmáticos de ciclosporina en el paciente tratado con omeprazol, puesto que cabe la posibilidad de un incremento de los niveles de ciclosporina.

Clopidogrel:

En un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de agregación plaquetaria (IAP) disminuyó en un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro estudio, se demostró que administrar clopidogrel y omeprazol en distintos momentos no impedía su interacción, ya que es probable que esté impulsada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre CYP2C19. A partir de estudios observacionales y clínicos, se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción FC/FD en términos de acontecimientos cardiovasculares graves.

Otras sustancias activas que pueden verse afectadas son hexabarbital, citalopram, imipramina y clomipramina. Omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático de disulfiram y se han comunicado casos de rigidez muscular posiblemente relacionados.

Digoxina: el tratamiento simultáneo de omeprazol y digoxina en sujetos sanos condujo a un aumento del 10% de la biodisponibilidad de digoxina, como resultado del aumento del pH gástrico.

Ketoconazol, itraconazol: debido a la menor acidez intragástrica, se puede reducir la absorción de ketoconazol o itraconazol durante el tratamiento con omeprazol.

Vitamina B12: omeprazol puede reducir la absorción oral de vitamina B12. Este hecho debe ser tenido en cuenta en pacientes con bajos niveles basales sometidos a un tratamiento prolongado con omeprazol.

Efectos de otros principios activos sobre la farmacocinética del omeprazol

Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Puesto que el omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, los medicamentos que inhiben las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden conducir a un aumento de las concentraciones séricas del omeprazol al disminuir su metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha tenido como resultado un aumento de la exposición al omeprazol de más del doble. Como las dosis altas de omeprazol se toleran bien, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento de larga duración, debe considerarse un ajuste de la dosis.

Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la enzalutamida, rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones séricas de omeprazol al aumentar el metabolismo del omeprazol.

No existen pruebas de interacción de omeprazol con cafeína, propranolol, teofilina, metoprolol, lidocaína, quinidina, fenacetina, estradiol, amoxicilina, budesonida, diclofenaco, metronidazol, naproxeno, piroxicam o antiácidos. El alcohol no afecta a la absorción de omeprazol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia clínica de uso en el embarazo es limitada.

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

- exponer al feto a:
 - toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del conducto arterioso);
 - disfunción renal, que puede evolucionar hasta insuficiencia renal con oligoamnios;

- exponer a la madre y al niño, al final del embarazo, a una posible prolongación del tiempo de hemorragia;
- inhibir las contracciones uterinas y retrasar/prolongar el parto.

En consecuencia, la administración de Keithon debe limitarse, en caso necesario, a los dos primeros trimestres del embarazo. Con la excepción de usos obstétricos muy restringidos que requieren monitorización especializada, Keithon está contraindicado en el último trimestre del embarazo.

Lactancia

Dado que los AINEs y omeprazol se excretan con la leche materna, se deberá evitar su empleo durante la lactancia como medida de precaución.

Fertilidad

El uso de ketoprofeno, al igual que de cualquier otro medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa / prostaglandinas, puede alterar la fertilidad, y no se recomienda en mujeres que intenten quedarse embarazadas. En la mujer con dificultades para concebir o sometidas a investigaciones de fertilidad, se deberá considerar la supresión de ketoprofeno.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vértigo y mareo son reacciones frecuentemente asociadas con ketoprofeno y omeprazol. Igualmente, se han comunicado trastornos visuales (ver sección 4.8). Si el paciente resulta afectado, deberá abstenerse de conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades en las que estos síntomas pudieran suponer un riesgo para él mismo o terceras personas.

4.8. Reacciones adversas

Asociados con el componente ketoprofeno

Gastrointestinal: los acontecimientos adversos más frecuentemente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, algunas veces letales, particularmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han registrado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Con menor frecuencia se ha observado gastritis.

En asociación con el tratamiento con AINEs, se ha informado de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos señalan que el uso de algunos AINEs (especialmente a dosis altas y en tratamientos prolongados) puede asociarse con un riesgo ligeramente aumentado de acontecimientos de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

<i>Clasificación de órganos del sistema</i>	<i>Frecuentes (≥1/100 a <1/10)</i>	<i>Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)</i>	<i>Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)</i>	<i>Muy raras (<1/10.000)</i>
<i>Trastornos cardiacos</i>			Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema nervioso		Cefaleas, vértigo, mareos, somnolencia		
Trastornos oculares				Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Posibles ataques de asma, en especial en pacientes con alergia conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, molestias gastrointestinales, gastralgia		Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal	
Trastornos renales y urinarios			Pruebas de función renal anormales, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico	Edema (especialmente en pacientes con hipertensión)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, exantema, prurito	Urticaria crónica exacerbada, alopecia	Reacciones con ampollas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica. Angioedema, eritema multiforme, fotosensibilidad.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Choque anafiláctico
Trastornos hepatobiliares			Elevación de los niveles de transaminasas, hepatitis	
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del humor		

Asociados con el componente omeprazol

Algunas de las reacciones frecuentes tales como somnolencia, insomnio, vértigo y dolor de cabeza, síntomas GI, mejoran durante el tratamiento continuado.

Clasificación de órganos del sistema	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)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia microcítica, hipocrómica en niños	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/ mareos, insomnio, vértigo, cefaleas		Parestesia, desvanecimiento. Confusión mental y alucinaciones (especialmente en enfermos graves o ancianos)	Agitación y depresión (especialmente en enfermos graves o ancianos)	
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, pérdida de agudeza visual y/o campo de visión reducido. Ceguera (ver sección 4.4 – control visión y audición)			
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus, sordera (ver sección 4.4 – control visión y audición)			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, flatulencia (posiblemente con dolor abdominal), náuseas, vómitos	Trastornos del gusto	Coloración pardo-negrucza de la lengua durante la administración concomitante de claritromicina, quistes glandulares del fundus benignos	Boca seca, estomatitis, candidiasis, pancreatitis	
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupciones cutáneas, alopecia, eritema multiforme, fotosensibilidad y sudoración excesiva		Síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica.	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4)	Debilidad muscular, mialgia y dolor articular		
Trastornos del sistema inmunológico				Urticaria, fiebre, angioedema, broncoconstricción, choque anafiláctico, vasculitis alérgica, fiebre	
Trastornos hepatobiliares		Elevación de los valores de enzimas hepáticas		Hepatitis con o sin ictericia. Insuficiencia hepática y encefalopatía en pacientes con hepatopatía grave preexistente	
Otros		Edema periférico		Hiponatremia, ginecomastia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hipomagnesemia (ver sección 4.4- advertencias y precauciones de empleo)

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

Síntomas

Asociados al componente ketoprofeno

En adultos y adolescentes, los síntomas principales de sobredosis son dolor de cabeza, vértigo, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. En la intoxicación grave, se han observado hipotensión, depresión respiratoria y hemorragia gastrointestinal.

Asociados al componente omeprazol

Ha habido escasos informes de sobredosis con omeprazol con hasta 2.400 mg en forma de dosis oral única. Se han comunicado síntomas que incluyen náuseas, vómitos, vértigo, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, apatía, depresión y confusión. Sin embargo, fueron de carácter transitorio y sin resultados graves; no requirieron tratamiento específico.

Tratamiento de la sobredosis debida a ketoprofeno

El paciente debe ser transferido de inmediato a una unidad clínica especializada, en la que se instituirá tratamiento sintomático. Debido a las características de liberación lenta del producto, la absorción de ketoprofeno proseguirá durante 16 horas después de la ingesta.

Puede procederse a la evacuación del contenido gástrico o administración de carbón activado para reducir la absorción de ketoprofeno.

No existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados del ácido propiónico: Código ATC: M01AE53, asociado a un inhibidor de la bomba de protones.

Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroide del grupo propiónico, derivado del ácido aril- carboxílico.

Tiene las siguientes propiedades:

- actividad analgésica,
- actividad antipirética,
- actividad antiinflamatoria,
- inhibición de las funciones plaquetarias.

Todas estas propiedades son consecuencia de la reducción de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la vía de la ciclooxigenasa.

Omeprazol, un benzimidazol sustituido, es un inhibidor de la bomba de protones gástrica que inhibe de manera directa, y dependiente de la dosis, la enzima H^+,K^+ -ATPasa, bloqueando de este modo la etapa final de la producción de ácido de las células parietales gástricas. Inhibe la secreción ácida tanto basal como estimulada, independientemente del tipo de estímulo, aumentando el valor de pH y reduciendo el volumen de la secreción ácida del estómago. Presenta baja afinidad por otros receptores unidos a la membrana (tales como los receptores H_2 de histamina, M_1 de muscarina o gastrinérgicos).

Omeprazol es un profármaco y, como base débil, se acumula en el medio ácido de las células parietales y solamente será efectivo después de haber sido protonizado y reestructurado. En un medio ácido (pH menor de 4) el omeprazol protonizado se convierte en el metabolito activo – omeprazol sulfonamida el cual se une covalentemente a la bomba de protones. La duración de la inhibición de la secreción ácida es, por lo tanto, sustancialmente más larga que el periodo en el cual el omeprazol-base está presente en plasma. El grado de inhibición de la secreción ácida está directamente correlacionado con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) pero no con la concentración plasmática en cualquier tiempo.

Durante el tratamiento con antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 y 2 días antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Keithon incluye una forma de ketoprofeno de liberación prolongada y una forma de liberación resistente al medio gástrico de omeprazol, ambas apropiadas para la posología terapéutica de un régimen de una administración al día.

Los perfiles farmacocinéticos de los componentes ketoprofeno y omeprazol en Keithon son comparables con los de los componentes ketoprofeno y omeprazol administrados por separado.

Ketoprofeno

Absorción

Tras su administración oral, ketoprofeno se absorbe casi por completo desde el tracto intestinal, pero sufre metabolismo del primer paso.

Se alcanza una concentración plasmática máxima de aproximadamente 4,5 µg/ml alrededor de 6 horas después de la administración de una dosis de 200 mg; los niveles se detectan en la hora 24. El producto no se acumula tras la administración repetida en el transcurso del tratamiento. El grado de absorción no resulta influido por la ingesta simultánea de alimentos.

Distribución

La formulación de liberación prolongada de ketoprofeno asegura la liberación continua y regular de ketoprofeno.

Ketoprofeno se fija en un 99% a las proteínas plasmáticas.

Ketoprofeno difunde al líquido sinovial, en donde se encuentran niveles de concentración mayores que en suero, más de 4 horas después de la administración oral.

Atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación

En la biotransformación de ketoprofeno intervienen dos procesos: uno muy poco importante (hidroxilación) y otro que es altamente predominante (conjugación con ácido glucurónico).

Menos del 1% de la dosis de ketoprofeno administrada se recupera de forma inalterada en la orina, en tanto que el metabolito glucurónido representa aproximadamente 65 a 75%.

Eliminación

El fármaco se excreta en forma de metabolitos, principalmente por vía urinaria. La velocidad de excreción es rápida, dado que el 50% de la dosis administrada se elimina en las 6 primeras horas, independientemente de la vía de administración. La forma de liberación prolongada no altera los procesos de excreción renal.

La semivida de la fase de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas.

Durante los 5 días siguientes a la administración oral, se elimina entre el 75 y el 90% de la dosis por vía renal y del 1 al 8% con las heces.

Poblaciones de riesgo

La eliminación de ketoprofeno disminuye en el paciente de edad avanzada y la semivida se prolonga. La semivida en pacientes con insuficiencia renal aumenta con la gravedad de la alteración (ver sección 4.2).

Omeprazol

Absorción y Distribución

Omeprazol es ácido-lábil y está formulado en forma de gránulos resistentes al medio gástrico. La absorción tiene lugar en el intestino delgado, alcanzándose las concentraciones máximas en plasma de omeprazol entre 1 y 3 horas tras la administración oral. A dosis de 20 a 40 mg la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 30-40%. El volumen de distribución de omeprazol en el organismo es relativamente bajo

(0,3 l/kg de peso corporal) y corresponde al del líquido extracelular; aproximadamente el 95% está unido a proteínas.

Después de la administración intravenosa de 40 mg de omeprazol durante 5 días, la biodisponibilidad absoluta medida aumentó en aproximadamente 50%, lo cual se puede explicar por un descenso del aclaramiento hepático debido a la saturación de la enzima CYP2C19.

Administración simultánea con alimentos

La administración concomitante de alimentos retrasa la absorción de omeprazol, con concentraciones máximas más bajas, pero sin afectar a la biodisponibilidad.

Biotransformación

Omeprazol se metaboliza por completo, principalmente en el hígado a través de CYP 2C19. Un pequeño porcentaje de pacientes carece de la enzima CYP 2C19 funcional y exhibe una velocidad reducida de eliminación de omeprazol. Los metabolitos sulfona-, sulfuro- e hidroxio-omeprazol se encuentran en el plasma, pero carecen de efectos significativos sobre la secreción ácida.

Alrededor del 20% de la dosis administrada se excreta con las heces y el 80% restante lo hace con la orina en forma de metabolitos (principalmente hidroxio-omeprazol y el correspondiente ácido carboxílico).

Eliminación

La semivida en plasma es de aproximadamente 40 minutos y el aclaramiento total del plasma es de 0,3 a 0,6 l/min. En un pequeño porcentaje de pacientes (con bajo metabolismo por CYP 2C19) se ha observado un ritmo de eliminación escaso de omeprazol. En estos casos, la semivida de eliminación terminal puede ser de aproximadamente 3 veces el valor normal, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) puede aumentar en hasta 10 veces.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

La biodisponibilidad de omeprazol está ligeramente elevada en pacientes de edad avanzada y la velocidad de eliminación ligeramente reducida, pero los valores individuales son prácticamente iguales a los de sujetos jóvenes sanos y no hay ninguna prueba de que el paciente de edad avanzada bajo dosis terapéuticas de omeprazol muestre un riesgo mayor de efectos adversos aumentados.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la cinética de omeprazol fue muy similar a la de sujetos sanos. Sin embargo, dado que la eliminación renal es la vía de excreción más importante para el omeprazol metabolizado, la velocidad de eliminación está reducida en un grado correspondiente al de la función renal.

Farmacocinética en insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática crónica, el aclaramiento de omeprazol está reducido, y la semivida plasmática puede aumentar hasta aproximadamente 3 horas. Entonces, la biodisponibilidad puede ser mayor del 90%. La dosis de 20 mg de omeprazol, una vez al día durante 4 semanas, fue bien tolerada y no se detectó acumulación de omeprazol o de sus metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se disponen de datos preclínicos sobre la combinación de las sustancias activas.

Ketoprofeno

En diversos ensayos de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*, ketoprofeno careció de efectos positivos significativos. Experimentos a largo plazo en ratas y ratones no han demostrado evidencia alguna de potencial carcinogénico de ketoprofeno.

Experimentos en diversas especies animales no han mostrado pruebas de efecto teratogénico del ketoprofeno.

A partir de 6 mg/kg/día, ketoprofeno provocó alteraciones de la implantación y de la fertilidad en ratas hembras.

Omeprazol

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano, basándose en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, toxicidad reproductiva o genotoxicidad. En estudios llevados a cabo durante toda la vida de ratas, tratadas con omeprazol o sometidas a fundectomía parcial, se ha observado hiperplasia y carcinoides de las células similares a la enterocromafina gástrica. Estas variaciones son consecuencia de una hipergastrinemia sostenida secundaria a la inhibición ácida.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Sacarosa,
Almidón de maíz,
Hipromelosa,
Emulsión de dimeticona (que contiene p-hidroxibenzoato de propilo (E216), p-hidroxibenzoato de metilo (E218), ácido sórbico, benzoato de sodio, polisorbato 20, octilfenoxi polietoxi etanol y propilenglicol),
Polisorbato 80,
Manitol,
Monoglicéridos diacetilados,
Talco,
Copolímero de metacrilato ácido-etil acrilato (1:1) dispersión 30%,
Poliacrilato, dispersión 30%,
Copolímero de metacrilato de amonio tipo A,
Copolímero de metacrilato de amonio tipo B,
Citrato de trietilo,
Macroglicéridos de estearoilo,
Sílice coloidal anhidra.

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno con un tapón de rosca de polipropileno con precinto de seguridad que contiene desecante de gel de sílice, acondicionado en caja de cartón. Tamaños del envase: 10, 28 o 30 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma SAU
Av. Castilla, 2 (P.E. San Fernando)
28830 San Fernando de Henares (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.239

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

30/06/2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2016