

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOLOVANZ FORTE 25 mg solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de solución oral contiene 36,9 mg de dexketoprofeno trometamol correspondientes a 25 mg de dexketoprofeno.

Excipiente(s) con efecto conocido

13,8 mg de etanol, 2 g de sacarosa y 20 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral en sobre.

Solución transparente amarilla-anaranjada con olor a limón-cítricos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea u odontalgia en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Dexketoprofeno solución oral en sobre solo está destinado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad.

Debido al posible perfil de reacciones adversas (ver sección 4.4), los pacientes de edad avanzada deben ser cuidadosamente controlados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. Dexketoprofeno no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min) (ver sección 4.4). Dexketoprofeno no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Dexketoprofeno no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

La solución oral puede tomarse directamente del sobre o después de remover el contenido del mismo en un vaso de agua. Una vez abierto el sobre, se debe tomar todo el contenido.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver sección 5.2), por ello, en caso de que el dolor sea de mayor intensidad, se recomienda la administración como mínimo 15 minutos antes de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento no se administrará en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINEs) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o angioedema.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs. pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10 – 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).
- durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar con precaución en pacientes con historia de enfermedades alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

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

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINEs en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINEs elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Como en todos los AINEs, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINEs se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección 4.8).

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, el uso de AINEs 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.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINEs 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 adversos del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

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

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Como otros AINEs, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

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

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca, al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

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) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p.ej. infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno 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 de enfermedad cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINEs no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección 4.5).

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

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINEs, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones graves de infecciones cutáneas y de tejidos blandos. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones por lo que es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Dexketoprofeno 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 este medicamento para aliviar el dolor relacionado 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.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Si el médico considera necesario un tratamiento prolongado con dexketoprofeno, se debe controlar regularmente la función hepática y renal y el recuento sanguíneo.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej. shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINEs que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINEs (ver sección 4.3).

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Debe evitarse el consumo de alcohol, ya que puede intensificar los efectos adversos de los AINEs, especialmente si afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

DOLOVANZ FORTE contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218), sacarosa, sodio y etanol

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 13,8 mg de alcohol (etanol) en cada sobre que equivale a 1,4 mg/ ml (0,14 % p/v). La cantidad en 10 ml de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINEs, (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) y elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (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: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia (ver sección 4.4).
- Litio (descrito con varios AINEs): los AINEs 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 AINEs en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoínas 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 (IECAs), 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 pacientes 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 y de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección 4.4).

- 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 pacientes de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará 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 grave a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- 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 glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardiotónicos: los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardiotónicos.
- Mifepristona: Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINE. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 días después de la administración de pemetrexed.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de dexketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y la 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 cardiaca 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 (ver sección 5.3).

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de dexketoprofeno 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 conducto arterioso tras el tratamiento durante el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento.

Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestres de la gestación, dexketoprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza dexketoprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y la constricción del conducto arterioso tras la exposición al dexketoprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con dexketoprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

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

- en el feto:
 - toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
 - disfunción renal, (véase más arriba).
- 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 las contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. Dexketoprofeno está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Como otros AINEs, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debe considerar la suspensión de dexketoprofeno.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dexketoprofeno puede causar efectos indeseables como mareos, visión borrosa o somnolencia. La capacidad de reacción y la capacidad de conducir y utilizar máquinas pueden verse afectadas en estos casos.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con dexketoprofeno en los ensayos clínicos (en la forma farmacéutica de comprimidos), así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de dexketoprofeno en forma de solución oral en sobre se tabulan a continuación, clasificados por órganos y sistemas y ordenados según frecuencia.

Debido a que los niveles plasmáticos de concentración máxima de dexketoprofeno alcanzados con la forma farmacéutica de solución oral son mayores que los obtenidos con los comprimidos, no se puede descartar un incremento potencial del riesgo a padecer reacciones adversas (gastrointestinales).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	---	Neutropenia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	Edema de laringe	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	---	Anorexia	---
Trastornos psiquiátricos	---	Insomnio, ansiedad	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Trastornos oculares	---	---	---	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	---	Vértigo	---	Tinnitus
Trastornos cardíacos	---	Palpitaciones	---	Taquicardia
Trastornos vasculares	---	Sofocos	Hipertensión	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal,	Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica	Pancreatitis

	diarrea, dispepsia		con perforación (ver sección 4.4)	
Trastornos hepatobiliares	---	---	Daño hepatocelular	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	Rash	Urticaria, acné, sudoración incrementada	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	---	Dolor lumbar	---
Trastornos renales y urinarios	---	---	Insuficiencia renal aguda, poliuria	Nefritis o síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	---	Fatiga, dolor, astenia, escalofríos, malestar general	Edema periférico	---
Exploraciones complementarias	---	---	Analítica hepática anormal	---

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis.

En asociación con otros AINEs se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como todos los AINEs las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: 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 y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

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

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 pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus; 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

Se desconoce la sintomatología asociada a la sobredosis. Medicamentos similares han producido trastornos gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicos (somnolencia, vértigo, desorientación, dolor de cabeza).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingesta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico.
Código ATC: M01AE17.

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

Mecanismo de acción

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. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, las PGG₂ y PGH₂, que dan lugar a las prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} y PGD₂, así como a la prostaciclina PGI₂ y a los tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las kininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados sobre diversos modelos de dolor, demostraron actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno. El inicio del efecto se obtuvo en algunos estudios a los 30 minutos post-administración. El efecto analgésico persiste de 4 a 6 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizaron dos estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos para comparar dexketoprofeno 25 mg solución oral en sobre con y sin agua frente a comprimidos recubiertos con película.

La comparación entre el comprimido de dexketoprofeno y la solución oral tomada con agua indicó que las dos formulaciones eran bioequivalentes en términos de exposición total (AUC). Las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) fueron aproximadamente un 20% superiores para la solución oral en comparación con el comprimido.

La comparación entre el comprimido de dexketoprofeno y la solución oral tomada sin agua indicó que las dos formulaciones eran bioequivalentes en términos de AUC y $C_{m\acute{a}x}$.

Absorción

Dexketoprofeno se absorbe rápidamente tras la administración oral, mostrando concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan tras 15 - 20 minutos (rango 10 – 75 minutos) cuando se administra como solución oral.

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la $C_{m\acute{a}x}$ del dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de $T_{m\acute{a}x}$).

Distribución

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación del dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

Biotransformación

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

Eliminación

La principal vía de eliminación para dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad e inmunofarmacología. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) a dosis 2 veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos. A dosis más altas, los

principales efectos adversos observados en monos fueron sangre en heces, disminución del aumento de peso corporal y, a la dosis más alta, lesiones gastrointestinales erosivas. Estos efectos aparecieron a dosis que determinan una exposición al fármaco de 14 a 18 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos.

No hay estudios sobre el potencial carcinogénico en animales. No se obtuvo evidencia de tumorigenicidad en estudios sobre ketoprofeno en ratones y ratas, aunque en esta última especie, el estudio no fue concluyente debido a la baja supervivencia.

Tal y como se ha reconocido para toda la clase farmacológica de los AINEs, dexketoprofeno puede causar cambios en la supervivencia embrio-fetal en modelos animales, tanto indirectamente, a través de toxicidad gastrointestinal en las madres embarazadas, como directamente en el desarrollo de los fetos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicirrizato de amonio
Neohesperidina dihidrochalcona
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Sacarina sódica
Sacarosa
Macrogol
Aroma de limón (contiene etanol)
Povidona
Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en sobres unidosis termosellados constituidos por un complejo de PET/PX/Aluminio/RT con 10 ml de solución oral por sobre.

Cada envase contiene 10 o 15 sobres unidosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>