

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

Etanol100 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 estéril).

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 ampolla.

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.

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 (≥ 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 aminoglicosidos 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.

| ÓRGANO/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 ($<1/10.000$) |
|---|---|---|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | --- | Anemia | --- | Neutropenia, trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | --- | --- | Edema de laringe | Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico |

| | | | | |
|---|---------------------------------|---|--|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | --- | --- | Hiperglicemia, hipoglicemia, hipertrigliceridemia, anorexia | --- |
| Trastornos psiquiátricos | --- | Insomnio | --- | --- |
| Trastornos del sistema nervioso | --- | Cefalea, mareo, somnolencia | Parestesia, síncope | --- |
| Trastornos oculares | --- | Visión borrosa | --- | --- |
| Trastornos del oído y del laberinto | --- | --- | Tinnitus | --- |
| Trastornos cardíacos | --- | --- | Extrasístole, taquicardia | --- |
| Trastornos vasculares | --- | Hipotensión, sofocos | Hipertensión, tromboflebitis superficial | --- |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | --- | --- | Bradipnea | Broncoespasmo, disnea |
| Trastornos gastrointestinales | 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 |
| Trastornos hepatobiliares | --- | --- | Hepatitis, Ictericia | Daño hepatocelular |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | --- | Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada | Urticaria, acné | Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica (syndrome de Lyell), edema angioneurótico, edema facial, reacciones de fotosensibilidad |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | --- | --- | Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar | --- |
| Trastornos renales y urinarios | --- | --- | Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria | Nefritis o síndrome nefrótico |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | --- | --- | Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas | ---- |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de | Dolor en el lugar de inyección, | Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío | Escalofríos, edema periférico | ---- |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|------|----------------------------|-----|
| administración | reacciones en el lugar de la inyección incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia | | | |
| Exploraciones complementarias | --- | ---- | 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, PGG₂ y PGH₂, que producen prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} y PGD₂ así como prostaciclina PGI₂ y tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). 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_{max} 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 glucuronoconjugación 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_{max} ni en el t_{max}. 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 diluidas 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.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexketoprofeno Normon 25 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 36,9 mg de dexketoprofeno trometamol correspondientes a 25 mg de dexketoprofeno.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura de color verde, conteniendo polvo cristalino blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. Pudiendo ser suficientes dosis menores, para lo que se deberá recurrir a otras presentaciones de esta medicamento. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

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).

Dexketoprofeno está destinado únicamente para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

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

Poblaciones especiales

Población 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 adultos, una vez comprobada la buena tolerabilidad. Debido a los posibles efectos adversos (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.

Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (aclaramiento de creatinina 50 – 80 ml/min) (ver sección 4.4). Dexketoprofeno no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral

4.3 Contraindicaciones

Dexketoprofeno no se administrará en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, 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 AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- 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 AINE.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con dispepsia crónica o con úlcera péptica/hemorragia sospechada.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10 - 15).
- pacientes con diatesis 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

La seguridad de uso 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 con otros AINE 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

Hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE 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 AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Uso en población de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada 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 iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

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

Los AINE 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 ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (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 tipo dicumarínico, 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, 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.

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 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.

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 AINE, 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 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 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 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 deben recibir tratamiento con Dexketoprofeno si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debe realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE 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 trometamol 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 AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. 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.

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.

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

Se recomienda administrar con precaución Dexketoprofeno 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, 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 (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (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, serán 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, serán 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 AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales 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 dosis elevadas, 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 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 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 población 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 severa 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 AINE 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 AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrólimus: la 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.
- 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).
- 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 cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona,

Existe evidencia científica limitada que sugiere que la administración concomitante de AINE en el día de la administración de prostaglandinas no influye adversamente en los efectos de la mifepristona o de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia clínica del aborto provocado.

Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Dexketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia (véase 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.

Fertilidad:

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 una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Lactancia:

Dexketoprofeno está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

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 puede verse afectada en estos casos.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos (en la forma de comprimidos), así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de Dexketoprofeno 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 cápsulas son mayores que los obtenidos con los comprimidos, no se puede descartar un incremento potencial del riesgo a padecer reacciones adversas (gastrointestinales).

| ÓRGANO / SISTEMA | Frecuentes (1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100) | Raras (1/10.000 a <1/1.000) | Muy raras / Casos aislados (<1/10.000) | Desconocidas (no es estimable a partir de los datos disponibles) |
|---|---|--|---|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | --- | --- | --- | Neutropenia trombocitopenia | |
| Trastornos del Sistema inmunológico | --- | --- | Edema de laringe | Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico | Edema laríngeo |
| 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, diarrea, dispepsia. | Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia. | Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4). | Pancreatitis. | |
| Trastornos hepatobiliares | --- | --- | Lesión hepática. | Daño hepatocelular. | Hepatitis. |

| | | | | | |
|--|-----|--|---|--|----------------------------|
| 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. | Insuficiencia renal aguda. |
| 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 AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. 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 todos los AINE 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).

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: ww.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La sintomatología asociada a sobredosis puede incluir síntomas relacionados con el SNC tales como dolor de cabeza, mareo, letargia, pérdida de consciencia (en niños incluso convulsiones mioclónicas), dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia gastrointestinal y alteración de la función hepática y renal, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

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.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE17.

El 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).

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, PGF₂ a 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 quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

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 actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno trometamol. 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

Dexketoprofeno trometamol, tras su administración oral, alcanza la concentración plasmática máxima después de 0,50 h cuando se administra en la forma de cápsulas.

La comparación entre el estándar de liberación de dexketoprofeno comprimidos y cápsulas a la dosis de 25 mg indicó que las dos formulaciones eran bioequivalentes en términos de magnitud de biodisponibilidad (AUC). Los picos de concentración (C_{max}) fueron aproximadamente un 20% mayores tras la administración de las cápsulas en comparación con los comprimidos.

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación del dexketoprofeno trometamol 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. La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronconjugación seguida de excreción renal.

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

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. Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos, en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad, toxicidad de la reproducción e inmunofarmacología. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) de 3 mg/kg/día. El principal efecto adverso observado a dosis elevadas fue erosión gastrointestinal y úlceras que se desarrollaron de forma dosis-dependiente.

Tal y como se ha reconocido para toda la clase farmacológica de los AINE, dexketoprofeno trometamol 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

Contenido de la cápsula

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) de patata
Diestearato de Glicerol

Composición de la cápsula (cuerpo y tapa)

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Amarillo de quinoleína (E-104)
Azul patente V (E-131)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

15 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se presentan en blíster unidosis de Aluminio/PVC-ACLAR®(PCTFE) ó Aluminio/PVC-PE-PVDC(90), conteniendo 20 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

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

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexketoprofeno Normon 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Dexketoprofeno Normon 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Dexketoprofeno trometamol 18,45 mg ó 36,9 mg correspondientes a dexketoprofeno 12,5 ó 25 mg respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Dexketoprofeno Normon 12,5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos y biconvexo

Dexketoprofeno Normon 25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos y con barra de rotura en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea, odontalgia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 12,5 mg cada 4 - 6 horas, ó de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

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).

Dexketoprofeno Normon comprimidos no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver sección 5.2), por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

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.

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 50 – 80 ml/min) la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (ver sección 4.4). Dexketoprofeno Normon comprimidos 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 Normon comprimidos no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

Dexketoprofeno Normon comprimidos no se administrará en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al dexketoprofeno, 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 AINE) precipitan 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).
- Pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min).
- Disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10 - 15).
- Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.

Durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La seguridad de uso 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 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).

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

Uso en pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada 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 deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

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

Los AINE 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 ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (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) sobretodo 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 tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Todos los AINE 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 trometamol en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (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 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.

Se recomienda administrar con precaución Dexketoprofeno Normon comprimidos 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.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones de las funciones hepática y/o renal, así como en pacientes con historia 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 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 de 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 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).

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. 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 Normon tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Como otros AINE, el uso de 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. Dexketoprofeno no se debe utilizar durante el primer y segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, 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 (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (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 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 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 (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 severa 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 AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la 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.
- 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).
- 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.
- 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 antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Dexketoprofeno Normon comprimidos 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 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.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dexketoprofeno Normon puede tener una influencia moderada o reducida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido a la posibilidad 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 los efectos adversos comunicados tras la comercialización de

dexketoprofeno trometamol se tabulan a continuación, clasificados por órganos y sistemas y ordenados según frecuencia:

| ORGANO / SISTEMA | 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, diarrea, dispepsia | Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia | Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4) | Pancreatitis |
| Trastornos hepato biliares | --- | --- | Hepatitis | Daño hepatocelular |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | --- | Rash | Urticaria, acné, sudoración incrementada | Síndrome de Steven Johnson, necrolisis 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 | --- | Fatiga, dolor, | Edema periférico | --- |

| | | | | |
|---|-----|--|----------------------------|-----|
| y alteraciones en el lugar de administración | | astenia, escalofríos, malestar general | | |
| Exploraciones complementarias | --- | --- | Análítica 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 AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. 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 todos los AINE 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 Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

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.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE17.

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 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. 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, PGF₂ α 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.

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 actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno trometamol. 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

Tras la administración oral en humanos del dexketoprofeno trometamol, la C_{max} se alcanza a los 30 minutos (rango 15 a 60 min).

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación del dexketoprofeno trometamol 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. La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronconjugación seguida de excreción renal.

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

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.

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos, en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad, toxicidad de la reproducción e inmunofarmacología. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) de 3 mg/kg/día. El principal efecto adverso observado a dosis elevadas fue erosión gastrointestinal y úlceras que se desarrollaron de forma dosis-dependiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dexketoprofeno Normon 12,5 mg:

Núcleo:

Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico Tipo A (de patata)
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico
Recubrimiento:
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Macrogol 6000
Talco

Dexketoprofeno Normon 25 mg:

Núcleo:
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico Tipo A (de patata)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Recubrimiento:
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Macrogol 6000
Talco

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 .

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dexketoprofeno Normon 12,5 mg se presenta en blister (Aluminio/PVDC-PE) conteniendo 20 ó 40 comprimidos.

Dexketoprofeno Normon 25 mg se presenta en blister (Aluminio/PVDC-PE) conteniendo 20 comprimidos y 500 comprimidos (envase clínico) en blister (Aluminio/PVDC-PE).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexketoprofeno NORMON 25 mg granulado para solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de granulado para solución oral contiene: 36,90 mg de dexketoprofeno trometamol correspondientes a 25 mg de dexketoprofeno.

Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa 838 mg/sobre

Colorante amarillo anaranjado S (E-110) 0,8 mg/sobre

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

Sobres conteniendo un granulado de color amarillo-anaranjado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

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).

Dexketoprofeno NORMON granulado está destinado únicamente para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver Propiedades Farmacocinéticas), por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 15 minutos antes de las comidas.

Población de edad avanzada

En pacientes ancianos se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja, con un máximo de 2 sobres al día (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), la población de edad avanzada debe ser cuidadosamente controlada.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. Dexketoprofeno NORMON granulado no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Dexketoprofeno NORMON granulado no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dexketoprofeno en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Disolver el total del contenido de un sobre en un vaso de agua; agitar para ayudar a disolver. La solución obtenida debe ser tomada inmediatamente tras su reconstitución.

4.3. Contraindicaciones

Dexketoprofeno NORMON granulado no se administrará en los siguientes casos:

- 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, u otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- 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 AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con dispepsia crónica o con úlcera péptica/sospecha de hemorragia
- 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 disfunción renal moderada a grave.
- Pacientes con disfunción hepática grave.
- Pacientes con diástesis 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

La seguridad de uso 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 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).

Seguridad gastrointestinal

- Hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones.

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

Uso en pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada 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 deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

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

Los AINE 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 ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (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 ancianos, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo 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 tipo dicumarínico, 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, 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.

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 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.

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

Seguridad hepática

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, 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 ancianos 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 cardiaca 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 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 cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Dexketoprofeno NORMON 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).

Todos los AINE 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 trometamol 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 AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. 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 NORMON tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

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 así como 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 severas tras la toma de Dexketoprofeno NORMON. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

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

Se recomienda administrar con precaución Dexketoprofeno NORMON granulado 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.

Advertencias sobre excipientes:

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

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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 (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tipo dicumarínico (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 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 pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs, 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 NORMON 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 ancianos.

- 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 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 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 AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la 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.
- 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).
- 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.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Dexketoprofeno NORMON granulado está contraindicado (véase 4.3) durante el embarazo y la lactancia.

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.

Lactancia

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. El uso de dexketoprofeno trometamol durante la lactancia está contraindicado.

Fertilidad

El uso de Dexketoprofeno NORMON 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 una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dexketoprofeno NORMON granulado puede producir 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

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos (en la forma farmacéutica de comprimidos), así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de dexketoprofeno granulado 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 granulado para solución oral son mayores que los obtenidos con los comprimidos, no se puede descartar un incremento potencial del riesgo a padecer reacciones adversas (gastrointestinales).

| ORGANO / 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 / Casos aislados (<1/10.000) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|--|---|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | --- | --- | --- | Neutropenia trombocitopenia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | --- | --- | --- | Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico | Edema laríngeo |
| Trastornos del metabolismo y de la | --- | --- | Anorexia | --- | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|---------------------------|
| nutrición | | | | | |
| 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, diarrea, dispepsia | Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia | Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4) | Pancreatitis | |
| Trastornos hepatobiliares | --- | --- | Lesión hepática | Daño hepatocelular | Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | --- | Rash | Urticaria, acné, sudoración incrementada | Síndrome de Steven Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), edema angioneurótico, edema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | --- | --- | Dolor lumbar | --- | |
| Trastornos renales y urinarios | --- | --- | Poliuria | Nefritis o síndrome nefrótico | Insuficiencia renal aguda |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | --- | --- | Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas | --- | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de | --- | Fatiga, dolor, astenia, escalofríos, malestar | Edema periférico | --- | --- |

| | | | | | |
|--------------------------------------|-----|---------|----------------------------|-----|-----|
| administración | | general | | | |
| 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 ancianos (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 AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. 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 todos los AINE 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).

4.9. Sobredosis

La sintomatología asociada a sobredosis puede incluir síntomas relacionados con el SNC tales como dolor de cabeza, mareo, letargo, pérdida de consciencia (en niños incluso convulsiones mioclónicas), dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia gastrointestinal y alteración de la función hepática y renal, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

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.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE17.

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 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. 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.

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 actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno trometamol. 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

Dexketoprofeno trometamol se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima después de 0,25-0,33 h cuando se administra en la forma de granulado para solución oral.

La comparación entre el estándar de liberación de dexketoprofeno comprimidos y granulado a las dosis de 12,5 mg y 25 mg indicó que las dos formulaciones eran bioequivalentes en términos de magnitud de la biodisponibilidad (AUC). Los picos de concentración (C_{max}) fueron aproximadamente un 30% mayores tras la administración del granulado en comparación con los comprimidos.

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación del dexketoprofeno trometamol 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. La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal.

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

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.

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos, en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad, toxicidad de la reproducción e inmunofarmacología. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) de 3 mg/kg/día. El principal efecto adverso observado a dosis elevadas fue erosión gastrointestinal y úlceras que se desarrollaron de forma dosis-dependiente.

Tal y como se ha reconocido para toda la clase farmacológica de los AINE, dexketoprofeno trometamol 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

Sílice coloidal
Esencia de naranja
Goma Xantán
Colorante amarillo anaranjado S (E-110)
Sacarosa de compresión

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El granulado para solución oral se presenta en sobres de aluminio en envases de 20 sobres.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022