

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Deskevitae solución oral 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexkevitae solución oral 25 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: 2 g de sacarosa y 20 mg de parahidroxibenzoato de metilo. Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

Dexkevitae solución oral 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 Propiedades Farmacocinéticas), por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

Población de edad avanzada

En pacientes ancianos se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad. Debido al posible perfil de reacciones adversas (ver sección 4.4), los ancianos deben ser cuidadosamente controlados.

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. Dexkevitae solución oral 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 (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min)(ver sección 4.4). Dexkevitae solución oral no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina <50ml/min) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Dexkevitae solución oral 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.

4.3 Contraindicaciones

Dexkevitae solución oral no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

- 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. 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.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10-15).
- pacientes con ~~diatesis~~ **diátesis** hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- **Pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).**
- durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 Dexkevitae 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

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 Dexkevitae 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.

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 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).

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 alteren la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

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 Dexkevitae solución oral 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 hepáticas y/o renales, 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 que se desencadene un fallo cardíaco.

La población de edad avanzada está más predispuesta a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección 4.2).

Se debe tener especial precaución 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, **existiendo en estos casos un riesgo aumentado de que se produzca un 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) 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Dexkevitae 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.ej. 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 Dexkevitae 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 embarazo.

Advertencias sobre excipientes:

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

- 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 AINE 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 ARAII 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 Dexkevitaes con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

- 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 glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardiacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

- 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 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

Dexkevitae solución oral está contraindicado (véase 4.3) durante el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia.

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrionario. 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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

- 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

Dexkevitae solución oral puede tener una influencia reducida o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido a la posibilidad aparición de vértigo o somnolencia.

4.8 Reacciones adversas

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

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 (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Neutropenia trombocitopenia
Trastornos del			Edema de	Reacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

sistema inmunológico			laringe	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		Palpitaciones		Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		Tinnitus
Trastornos cardíacos				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	Pancreatitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

			perforación (ver 4.4)	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis	Daño hepatocelular
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, Insuficiencia renal aguda	Nefritis o síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Alteraciones menstruales , alteraciones	Nefritis síndrome nefrótico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

			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 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).

Reacciones ampollas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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, PGF_{2a} 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 COX1 y COX2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

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

La comparación de dos formas orales de dexketoprofeno trometamol, solución oral y comprimidos, fue llevada a cabo en un estudio de bioequivalencia, realizado en voluntarios sanos, tras la administración de una dosis única de 25 mg de dexketoprofeno. Los resultados que se obtuvieron de dexketoprofeno con sus intervalos de confianza del 90% de los ratios de las medias geométricas (valores previamente logotransformados) fueron: concentración máxima (C_{max}) alcanzada de 3.39±0.65 µg/ml para la solución oral y 3.08±0.78 µg/ml para los comprimidos (IC 90%: 1.02-1.22), área bajo la curva (AUC) desde tiempo 0 hasta infinito de 4.24±0.96 µg.h/ml para la solución oral y 4.05±0.77 µg.h/ml para los comprimidos (IC 90%: 1.001.08) y el tiempo (t_{max}) al que se alcanzó la concentración máxima fue de 0.33 h (rango: 0.17- 0.67 h) para la solución oral y 0.50 h (rango: 0.33-1.25 h) para los comprimidos (IC 90%: 0.13-0.25).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Glicirrizato de amonio
- Neohesperidina dihidrochalcona,
- Parahidroxibenzoato de metilo
- Sacarina de sodio
- Sacarosa
- Macrogol 400
- Aroma de limón
- Povidona
- Fosfato disódico anhidro
- Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
- Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

Estuches con **1 a 30** y **1 a 200** ~~500~~ sobres. Puede que solamente esté comercializado algún tamaño de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación 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. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [Api 2010] Api O, Ergen B, Api M, et al. Comparación de la vía oral analgésico no esteroide y anestésico local intrauterina para el alivio del dolor en curetaje fraccional uterino: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203: 28.e1-7.
2. [Bagán 1998] Bagán JV, López Arranz JS, Valencia E et al. Comparación clínica de dexketoprofeno trometamol y dipirona en el dolor dental postoperatorio. J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 55S-64S.
3. [Bagán 1998] Bagán JV, López-Arranz JS, Valencia E, et al. Comparación clínica de (S) -ketoprofeno trometamol y la dipirona en el dolor dental postoperatorio. J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 55-64.
4. [Barbanoj 1998] Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R et al. Farmacocinética de dexketoprofeno trometamol en voluntarios sanos después de dosis orales únicas y repetidas. J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 33S-40S.
5. [Barbanoj 2001] Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Farmacocinética clínicos de dexketoprofeno. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40: 245-62.
6. [Barbanoj 2006] Barbanoj MJ. Farmacocinética Clínica de dexketoprofeno trometamol: Estudios recientes. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2006, 28: 3-5.
7. [Barbanoj 2008] Barbanoj MJ, Antonijoan Arbos RM, Rico Amaro S. El dexketoprofeno trometamol: evidencia clínica que apoya su papel como analgésico. Exp. Rev. Neurother. 2008; 8: 1625-40.
8. [Barden 2009] Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Dosis única ketoprofeno oral y dexketoprofeno para el dolor posoperatorio agudo en adultos. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD007355.
9. [Beltrán 1998] Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M et al. Comparación de dexketoprofeno trometamol y ketoprofeno en el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla. J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 74S-80S.
10. [Burke 2003] Burke D, Bannister J, El dexketoprofeno trometamol en el manejo del dolor postoperatorio. Acute Pain 2003; 5: 57-62.
11. [Carné 2009] Carné X, Ríos J, Torres F Estudio de cohorte posterior a la comercialización para evaluar el perfil de seguridad de dexketoprofeno trometamol por vía oral para el tratamiento de leve dolor agudo en la atención primaria a moderada. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2009; 31: 533-40.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

12. [Chivte 2009] Chivte P. Eficacia y seguridad de la tableta dexketoprofeno en el tratamiento del dolor dental agudo en pacientes de la India. *J. Int. Clin. Dent. Res. Organ.* 2009; 1: 85-90.
13. [Ezcurdia 1998] Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R, et al. Comparación de la eficacia y la tolerabilidad de dexketoprofeno y ketoprofeno en el tratamiento de la dismenorrea primaria. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 65-73S.
14. [Herrero 2003] Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinocicepción y los nuevos inhibidores de la COX: enfoques de investigación y perspectivas clínicas. *CNS Drug Rev.* 2003; 9: 227– 252.
15. [Iohom 2002] Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Efecto de la administración perioperatoria de dexketoprofeno en la necesidad de opiáceos y la respuesta inflamatoria después de una artroplastia de cadera. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 520-6.
16. 61
17. [Jackson 2004] Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo comparando rofecoxib con dexketoprofeno trometamol en odontología quirúrgica. *Br. J. Anaesth.* 2004; 92: 675-80.
18. [Jiménez-Martínez 2004] Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, et al. Estudio de la eficacia analgésica de dexketoprofeno trometamol 25 mg. vs. ibuprofeno 600 mg. después de su administración en pacientes sometidos a cirugía oral. *Cirugía Oral* 2004; 9: 138-48.
19. [Keral 2011] Keral SPC [online] Disponible en URL: http://www.imb.ie/images/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0865-002-001_20072011095027.pdf
20. [Leman 2003] Leman P, Kapadia Y, Herington J. Ensayo controlado de la aparición de la eficacia analgésica de dexketoprofeno y diclofenaco en lesiones miembro inferior. *Emerg Med J* 2003; 20: 511–3.
21. [Marenco 2000] Marenco JL, Pérez M, Navarro FJ, et al. Un estudio multicéntrico, estudio doble vínculo aleatorio para comparar la eficacia y la tolerabilidad de dexketoprofeno trometamol frente a diclofenaco en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla. *Clin. Drug Invest.* 2000; 19: 247–56.
22. [Mauleón 1996] Mauleón D, Artigas D, Garcia ML, Carganico G. Desarrollo preclínico y clínico de dexketoprofeno. *Drugs* 1996; 52: 24-45.
23. [Mc Ewen 1998] Mc Ewen J, de Luca M, Casini A et al. El efecto de los alimentos y un antiácido sobre la biodisponibilidad de dexketoprofeno trometamol. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 41S–5S.
24. [McGurk 1998] McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V et al. Comparación clínica de dexketoprofeno trometamol, ketoprofeno, y el placebo en el dolor dental. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 46S-54S.
25. [Mercurio 2002] Mercurio F, De Simone R, Landi P, et al. Dexketoprofeno oral para el tratamiento del dolor durante la histeroscopia diagnóstica en mujeres posmenopáusicas. *Maturitas* 2002;43:277-81.
26. [Moore 2008] Moore RA, Barden J. Revisión sistemática de dexketoprofeno en el dolor agudo y crónico. *BMC Clin. Pharmacol.* 2008; 8: 11.
27. [Roda 2007] Roda RP, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Gallud Romero L. El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en la práctica odontológica. Una revisión. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2007; 12: E10-8.
28. [Rodríguez 2003] Rodríguez MJ, Contreras D, Galvez R et al. Evaluación de doble ciego de corto plazo de la eficacia analgésica dexketoprofeno trometamol administrado por vía oral y ketorolaco en el dolor de cáncer de hueso. *Pain* 2003; 104: 103-10.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEXKEVITAE SOLUCIÓN ORAL 25 mg**

29. [Sweetman 2003] Sweetman BJ. Evaluación de doble ciego de corto plazo de la eficacia analgésica dexketoprofeno trometamol administrado por vía oral y ketorolaco en el dolor de cáncer de hueso. *Acute Pain* 2003; 4: 109–15.
30. [Vallés 2006a] Vallés J, Artigas R, Bertolotti M, et al. Farmacocinética de dosis únicas y repetidas de dexketoprofeno trometamol en sujetos jóvenes y ancianos. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 13-9.
31. [Vallés 2006b] Vallés J, Artigas R, Mas M, et al. Farmacocinética de dexketoprofeno trometamol en pacientes con insuficiencia renal crónica leve y moderada. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 21-8.
32. [Vallés 2006c] Vallés J, Artigas R, Bertolotti M, et al. Farmacocinética de dosis únicas y repetidas de dexketoprofeno trometamol en pacientes con insuficiencia hepática. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 29-36.
33. [Zabala 2008] Zabala S, Calpe MJ, Pérez G, et al. Neutropenia, trombocitopenia y lesión hepática asociada con la terapia de dexketoprofeno trometamol en una mujer previamente sana de 35 años de edad,. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008; 33: 79–81.