

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES
KETOPROFENO LISINATO

1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre con 2 g de granulado para solución oral contiene:

Ketoprofeno lisinato 80 mg (equivalente a 50 mg de Ketoprofeno).

Excipientes: Manitol, Povidona, Esencia menta, Cloruro de sodio, Glicirricinato de amonio, Sacarina sódica, Dióxido de silicio coloidal.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 Indicaciones terapéuticas**

Adultos: Tratamiento sintomático de estados inflamatorios asociados con dolor, tales como: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis dolorosa, reumatismo extraarticular, inflamación postraumática, condiciones inflamatorias dolorosas en odontología, otorrinolaringología, urología y neumología.

En pediatría: Tratamiento sintomático y de corta duración de condiciones inflamatorias asociadas con dolor, acompañadas también de pirexia, como las que afectan al sistema osteoarticular, dolor postoperatorio y otitis.

3.2 Posología y forma de administración

Adultos: un sobre de 80 mg (dosis completa) tres veces al día durante las comidas.

La dosis máxima diaria es 200 mg de ketoprofeno, que corresponde a 320 mg de ketoprofeno lisinato. La relación entre riesgo y beneficio debe tenerse en cuenta cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con la dosis diaria de 200 mg de ketoprofeno, y no se aconsejan dosis más elevadas (ver también la sección 3.4).

Grupos específicos de población

Niños entre 6 y 14 años de edad: media sobre de 40 mg (media dosis) tres veces al día durante las comidas.

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobres ~~de 20 mg~~ está contraindicado en niños de edad inferior a 6 años (ver la sección 3.3).

Ancianos: la posología debe ser cuidadosamente establecida por el médico, quien deberá valorar una posible reducción de las dosis arriba indicadas (ver la sección 3.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: se aconseja iniciar la terapia a la dosis mínima diaria (ver la sección 3.4).

Pacientes con insuficiencia renal leve ligera o moderada: se aconseja reducir la dosis inicial y ~~practicar~~ **usar** una terapia de mantenimiento con la dosis mínima eficaz. Se pueden considerar ajustes personalizados solo después de haber determinado una buena tolerancia al fármaco. Monitorizar el volumen de diuresis y la funcionalidad renal (ver la sección 3.4).

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre-no debe utilizarse en pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES**

disfunciones hepáticas y renales graves (ver la sección 3.3).

Los efectos indeseados pueden minimizarse **eligiendo el** tratamiento **con la** duración más breve posible, que sirva para controlar los síntomas (ver la sección 3.4).

Instrucciones de uso del sobre: Abriendo el sobre por la línea marcada como “media dosis” se obtiene una dosis de 40 mg. Abriendo el sobre por la línea marcada como “dosis completa” se obtiene una dosis de 80 mg.

3.3 Contraindicaciones

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo, a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a cualquiera de los excipientes;
- pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmos, ataques de asma, rinitis aguda, urticaria, pólipos nasales, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico al ketoprofeno o a sustancias con mecanismo de acción análogo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico u otros AINEs). En estos pacientes se han observado reacciones anafilácticas graves, raramente mortales (ver la sección 3.8);
- * **No debe usarse AINEs con excepción de ácido acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.**
- pacientes con asma bronquial anterior;
- insuficiencia cardíaca grave;
- úlcera péptica/hemorragia activa o historial de hemorragias/úlceras pépticas recurrentes (dos o más episodios distintos en los que se haya comprobado la existencia de sangrado o ulceración);
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación o dispepsia crónica;
- historial de sangrado gastrointestinal o perforación debidos a una terapia anterior con AINEs;
- leucopenia y trombocitopenia;
- enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa;
- gastritis;
- insuficiencia hepática grave (cirrosis hepática, hepatitis grave);
- insuficiencia renal grave;
- diátesis hemorrágica y otras patologías de la coagulación, personas con trastornos hemostáticos;
- terapia diurética intensiva en curso;
- tercer trimestre de embarazo;
- niños de edad inferior a 6 años.

3.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**Advertencias**

Los efectos indeseados pueden minimizarse con la elección del tratamiento con la dosis eficaz más baja de duración más breve posible que sirva para controlar los síntomas (ver la sección 3.2 y las secciones siguientes sobre riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

Debe evitarse el uso concomitante de KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre con otros AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de las ciclooxigenasas-2.

Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: durante el tratamiento con todos los AINEs, en cualquier momento, con o sin síntomas de preaviso o historial previo de graves

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE

problemas gastrointestinales, se han registrado hemorragias gastrointestinales, ulceración y perforación, que pueden resultar mortales.

En ancianos y pacientes con historial de úlceras, sobre todo en caso de complicaciones con hemorragias o perforaciones (ver la sección 3.3), el riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación es más alto con dosis mayores de AINEs. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible. El uso concomitante de protectores (misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe tenerse en cuenta para estos pacientes y también para aquellos que tomen dosis bajas de aspirina u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de problemas gastrointestinales (ver a continuación y la sección 3.5).

Los pacientes con historial de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deben comunicar cualquier síntoma abdominal extraño (sobre todo hemorragias gastrointestinales), especialmente en las fases iniciales del tratamiento.

Es preciso prestar atención a los pacientes que tomen fármacos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o anticoagulantes como la aspirina (ver la sección 3.5).

Ancianos:

Los pacientes ancianos tienen mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragias **y perforaciones** gastrointestinales, que pueden resultar fatales (ver la sección 3.2).

Niños:

En algunos pacientes pediátricos tratados con ketoprofeno lisinato se han registrado hemorragias gastrointestinales, ocasionalmente graves y úlcera (ver sección 3.8); por ello, el producto solo se administra bajo estricto control del médico, que deberá valorar el esquema posológico necesario en cada caso.

Los pacientes con enfermedades gastrointestinales actuales o anteriores deben ser controlados atentamente debido a la aparición de trastornos digestivos, especialmente sangrado gastrointestinal.

Cuando tenga lugar una hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que tomen KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre, deberá suspenderse el tratamiento.

Pacientes con úlcera péptica activa o pasada:

Los AINEs deben administrarse con cuidado en los pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas patologías pueden complicarse (ver la sección 3.8 – Efectos indeseados).

Algunas evidencias epidemiológicas sugieren que el ketoprofeno puede estar relacionado con un riesgo elevado de grave toxicidad gastrointestinal con respecto a otros AINEs, especialmente en altas dosis (ver también las secciones 3.2 y 3.3).

Reacciones cutáneas:

Se han registrado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas mortales como la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, relacionadas con el uso de AINEs (ver sección 3.8). En las primeras fases de la terapia, los pacientes parecen presentar un riesgo más alto: en la mayor parte de los casos, la reacción aparece en el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse el uso de KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre en cuanto aparezcan erupciones cutáneas, lesiones de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES

mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobres no influye en dietas hipocalóricas o controladas y se puede administrar también a pacientes diabéticos.

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobres no contiene gluten, por lo que el medicamento no está contraindicado para pacientes celíacos.

KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobres no contiene aspartamo, por lo que puede administrarse a pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones

Disfunción cardiovascular, renal y hepática:

En pacientes con funcionalidad renal deteriorada, la administración de ketoprofeno debe efectuarse con especial cuidado considerando la eliminación del fármaco esencialmente por vía renal.

Al inicio del tratamiento, la funcionalidad renal debe monitorizarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes tratados con diuréticos o aquejados de insuficiencia renal crónica, sobre todo en caso de ancianos. En dichos pacientes, la administración de ketoprofeno puede provocar una reducción del flujo sanguíneo renal a causa de la inhibición de las prostaglandinas y originar insuficiencia renal. (ver la sección 3.3 Contraindicaciones).

Asimismo, se requiere precaución en pacientes sometidos a terapia diurética o probables hipovolémicos, ya que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Como ocurre con todos los AINEs, este fármaco puede aumentar el nitrógeno ureico plasmático y la creatinina.

Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, el fármaco puede asociarse a efectos adversos en el sistema renal que pueden ocasionar glomerulonefritis, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

En pacientes con anomalías en las pruebas de funcionalidad hepática o con historial de enfermedades hepáticas, los niveles de las transaminasas deben controlarse periódicamente, sobre todo en caso de terapias a largo plazo.

Al igual que otros AINEs, el fármaco puede provocar pequeños incrementos transitorios de algunos parámetros hepáticos y también aumentos significativos en SGOT y SGPT. En caso de un aumento significativo de dichos parámetros, deberá interrumpirse la terapia. Se han registrado casos de ictericia y hepatitis con ketoprofeno.

Durante la terapia a largo plazo deben efectuarse pruebas de funcionalidad hepática y renal y controlar el hemograma.

Los pacientes ancianos están más predispuestos a la reducción de las funcionalidades renal, cardiovascular y hepática.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Al igual que otros AINEs, los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica constatada, enfermedad vascular periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben tratarse con ketoprofeno lisinato después de una cuidadosa evaluación. Similares consideraciones deben tenerse en cuenta antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se necesita una monitorización adecuada e instrucciones apropiadas en pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha reportado retención de líquidos y edemas a raíz del tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE**

(especialmente en altas dosis o tratamientos de larga duración) puede estar vinculado a un aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (como infarto del miocardio o accidente vascular encefálico). No hay datos suficientes para descartar un riesgo similar para ketoprofeno lisinato.

Se ha registrado un aumento del riesgo de fibrilación atrial asociado al uso de los AINEs.

Se pueden dar casos de hipercalemia, sobre todo en pacientes con diabetes subyacente, insuficiencia renal y/o tratamientos concomitantes con agentes promotores de la hipercalemia (ver la sección 3.5).

En estas circunstancias, deben controlarse los niveles de potasio.

Infecciones

Como ocurre con otros AINEs, en caso de enfermedad infecciosa, las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de ketoprofeno puede enmascarar los síntomas indicativos del progreso de la infección, como la fiebre.

Administrar con cautela en pacientes con manifestaciones alérgicas o alergias anteriores.

Enfermedades respiratorias

Como ocurre con todos los AINEs, el uso de ketoprofeno en pacientes con asma bronquial o con diátesis alérgica puede gatillar ataques de asma.

Los pacientes con asma asociada a rinitis crónica, sinusitis crónica y/o pólipos nasales tienen mayor riesgo de alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINEs que el resto de la población.

La administración de este fármaco puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, shock y otros fenómenos alérgicos, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a AINEs. (ver la sección 3.3). Debido a la interacción del fármaco con el metabolismo del ácido araquidónico, en individuos asmáticos y predispuestos puede presentarse crisis de broncoespasmos, shock y otros fenómenos alérgicos.

Trastornos de la visión

En caso de problemas de la visión, como visión borrosa, es preciso interrumpir el tratamiento. KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre debe administrarse con cuidado en pacientes afectados por alteraciones hematopoyéticas, lupus eritematoso sistémico o enfermedades mixtas del tejido conectivo.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Asociaciones no recomendadas***

- Otros AINEs (incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) o altas dosis de salicilatos (> 3 g al día): la administración concurrente de diversos AINEs puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado gastrointestinal como resultado de un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes (heparina y warfarina): los AINEs pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina (ver la sección 3.4). Aumento del riesgo de sangrado por inhibición de función plaquetaria y daño en la mucosa gastrointestinal (ver la sección 3.4). Si no puede evitarse la coadministración, los pacientes deben monitorearse estrechamente.
- Inhibidores de la agregación plaquetaria (ticlopidina y clopidogrel): aumento del riesgo de sangrado por inhibición de la función plaquetaria y daño en la mucosa gastrointestinal (ver la sección 3.4). Si no puede evitarse la coadministración, los pacientes deben monitorearse estrechamente.
- Litio (descrito con varios AINEs): los AINEs aumentan los niveles plasmáticos de litio (reducción de la excreción renal de litio) que pueden alcanzar valores tóxicos. Por ello, este parámetro requiere ser monitorizado y la dosis de litio **deben ajustarse** durante **y después**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE**

del tratamiento con ketoprofeno y otros AINEs

- Metotrexato, en dosis superiores a 15 mg/semana: aumento de la toxicidad sanguínea de metotrexato, sobre todo si se administra en dosis elevadas (>15 mg/semana), probablemente relacionada con el desplazamiento de las proteínas **plasmáticas** de metotrexato y con la disminución de su aclaramiento renal debido a los agentes antiinflamatorios en general.
Dejar pasar al menos 12 horas entre la suspensión o el inicio del tratamiento con ketoprofeno y la administración de metotrexato.
- Hidantoína y sulfonamidas: pueden incrementarse los efectos tóxicos de estas sustancias.

*Asociaciones que requieren precaución de **uso**:*

- Fármacos o categorías terapéuticas que pueden promover la hipercalcemia:
algunos fármacos o categorías terapéuticas pueden promover la hipercalcemia, como el cloruro de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparina (de bajo peso molecular o no fraccionada), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprima. La aparición de hipercalcemia puede depender de la presencia de otros factores. El riesgo aumenta cuando los fármacos mencionados recientemente se administran concurrentemente.
- Tenofovir: la administración simultánea de tenofovir disoproxilo fumarato y AINEs puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.
- Diuréticos: los pacientes que están tomando diuréticos y, entre ellos, los que se encuentran especialmente deshidratados, tienen un elevado riesgo de desarrollar insuficiencia renal derivada de la reducción del flujo sanguíneo renal causada por la inhibición de las prostaglandinas. Dichos pacientes deben rehidratarse antes de iniciar la terapia concomitante y es necesario hacer un seguimiento estricto de la funcionalidad renal tras el inicio del tratamiento (ver la sección 3.4). Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos.
- Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: en los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes deshidratados y pacientes ancianos), la coadministración de un inhibidor de la ECA o de un antagonista de la angiotensina II y agentes capaces de inhibir la ciclooxigenasa puede causar un mayor deterioro de la función renal, lo que comprende una posible insuficiencia renal aguda. Por tanto, esta asociación debe administrarse con cautela, especialmente en personas ancianas. Los pacientes deben hidratarse debidamente y debe tenerse en cuenta el seguimiento de las funciones renales después del inicio de la terapia concomitante.
- Metotrexato, en dosis inferiores a 15 mg/semana: aumento de la toxicidad sanguínea de metotrexato por una disminución de su aclaramiento renal debido a los agentes antiinflamatorios en general. Realizar el seguimiento semanal del recuento sanguíneo durante las primeras semanas de la asociación. Aumentar el seguimiento en caso de un empeoramiento, por leve que sea, de la función renal, así como en ancianos.
- Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal o sangrado (ver la sección 3.4).
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de sangrado. Aumentar el seguimiento clínico y controlar con más frecuencia el tiempo de sangrado.
- Zidovudina: riesgo de aumento de la toxicidad en los glóbulos rojos por la acción en los reticulocitos, con anemia grave que se manifiesta una semana después del inicio del tratamiento con el AINE. Monitorear el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después de haber iniciado el tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicémico de las sulfonilureas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES**

desplazándolas de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

- Glucósidos **cardíacos**: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca congestiva, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de glucósidos cardíacos; no obstante, no se ha demostrado la interacción farmacocinética entre ketoprofeno y glucósidos **cardíacos**.

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- Agentes antihipertensivos (bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, diuréticos): los AINEs pueden reducir el efecto de los fármacos antihipertensivos. El tratamiento con un AINE puede reducir su efecto antihipertensivo por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.
- Mifepristona: La eficacia del método anticonceptivo puede, en teoría, reducirse a causa de las propiedades antiprostaglandínicas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluida la aspirina (ácido acetilsalicílico). Hay alguna evidencia que sugiere que la administración concurrente de AINE el día de la administración de la dosis de prostaglandina no influye desfavorablemente en la acción de mifepristona o de la prostaglandina en la maduración cervical o en la contractilidad uterina ni reduce la eficacia clínica de la interrupción médica del embarazo.
- Dispositivos intrauterinos (DIU): puede verse reducida la eficacia del dispositivo, con aumento del riesgo de embarazo.
- Ciclosporina y tacrolimus: el tratamiento simultáneo con AINEs puede causar un riesgo mayor de nefrotoxicidad, sobre todo en los ancianos.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de sangrado.
- Agentes anticoagulantes (ticlopidina y clopidogrel) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs): aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver la sección 3.4).
- Probenecid: la coadministración de probenecid puede reducir considerablemente el aclaramiento plasmático de ketoprofeno y, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de ketoprofeno pueden aumentar; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en la secreción tubular renal y conjugación glucurónico y precisa de una adaptación de la dosis de ketoprofeno.
- Antibióticos quinolónicos: los datos **en** animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolónicos. Los pacientes que tomen AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Difenilhidantoína y sulfonamidas: dado que el nivel de unión a proteínas de ketoprofeno es elevado, puede ser necesario reducir la dosis de difenilhidantoína o de sulfonamidas si se administran simultáneamente.
- Gemeprost: reducción en la eficacia de gemeprost
- Evitar beber alcohol.

3.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

Debe evitarse el uso de ketoprofeno durante el primer y el segundo trimestre de embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener un efecto negativo sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario.

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto o malformación cardiaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las primeras fases del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas aumentó de menos del 1% a un 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE**

terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado aumentar la pérdida pre y post implante y la mortalidad embriofetal.

Además, se ha reportado un aumento de la frecuencia de malformaciones, incluidas cardiovasculares, en animales a los que se había administrado inhibidores de síntesis de prostaglandinas, durante el periodo organogenético.

Durante el primer y segundo trimestre de embarazo, ketoprofeno no debe administrarse más que en los casos estrictamente necesarios. Si una mujer que desea quedar embarazada o que se encuentra en el primer o segundo trimestre de embarazo, toma ketoprofeno, la dosis y la duración del tratamiento deben mantenerse lo más bajas posibles.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del **ductus arterioso e** hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;

Al final del embarazo la madre y el recién nacido, **pueden estar expuestos a:**

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante que también puede producirse a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas causando retraso o prolongación del trabajo de parto.

El uso del fármaco en fechas próximas al nacimiento puede provocar alteraciones hemodinámicas de la circulación pulmonar en el niño por nacer con graves consecuencias para la respiración.

Por consiguiente, ketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

No se dispone de información sobre la excreción de ketoprofeno en la leche materna. No se recomienda ketoprofeno durante la lactancia.

Fertilidad

El uso de AINEs puede reducir la fertilidad femenina y se desaconseja a mujeres que pretendan quedar embarazadas.

El uso de KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre, así como de cualquier fármaco inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y de la ciclooxigenasa, se desaconseja a mujeres que pretendan quedar embarazadas.

La administración de AINEs, así como de KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre debería suspenderse en mujeres que presenten problemas de fertilidad o que estén sometidas a estudios de fertilidad.

3.7 Efectos en la capacidad de conducir y manejar maquinaria

Si después de tomar ketoprofeno, aparecieran síntomas de somnolencia, vértigos o convulsiones, el paciente debe evitar conducir, usar maquinaria o realizar actividades que exijan un alto nivel de alerta.

3.8 Efectos no deseados

Como ocurre con todos los medicamentos, KETOPLUS granulado para solución oral 80 mg en sobre puede provocar efectos no deseados, aunque no se manifiesten en todas las personas. Los eventos adversos observados más habitualmente son de naturaleza gastrointestinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE

Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se han observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy **frecuentes** (1/10), **frecuentes** (de 1/100 a \leq 1/10), poco **frecuentes** (de 1/1000 a \leq 1/100), raras (de 1/10000 a \leq 1/1000), muy raras (\leq 1/10000), **frecuencia** no conocida (no puede definirse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Se han observado las siguientes reacciones adversas con el uso de ketoprofeno en adultos:

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: meningitis aséptica, linfangitis.

Trastornos del sistema hemo y linfopoyético

Raras: anemia hemorrágica

Frecuencia no conocida trombocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica, leucocitosis, púrpura trombocitopénica.

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas (incluido shock), hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuencia no conocida: hipercalcemia, hiponatremia (ver las secciones 3.4 y 3.5).

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: depresión, alucinaciones, confusión, cambios del estado de ánimo, excitabilidad, insomnio. En un paciente pediátrico que había tomado una dosis doble con respecto a la recomendada en el RCP, apareció también ansiedad y trastornos del comportamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Poco **frecuentes**: cefalea, mareos, vértigos, somnolencia

Raras: adormecimiento

Muy raras: disquinesia, síncope

Frecuencia no conocida: convulsiones, disgeusia, temblores, hiperquinesia.

Trastornos oculares

Raras: visión borrosa (ver sección 3.4)

Frecuencia no conocida: edema periorbital.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: **tinnitus**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRE

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardiaca, fibrilación **auricular**, palpitaciones y taquicardia.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluida vasculitis leucocitoclástica)

Muy raras: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: asma

Muy raras: edema de la laringe

Frecuencia no conocida: broncoespasmos (sobre todo en los pacientes con hipersensibilidad constatada al ácido acetilsalicílico y a otros AINEs), rinitis, disnea, laringoespasmos, insuficiencia respiratoria aguda (se ha identificado un solo caso, con desenlace fatal, en un paciente asmático y sensible a la aspirina).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes : dispepsia, náuseas, dolor abdominal, vómito

Poco **frecuentes**: molestias abdominales, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis

Raras: úlcera péptica, colitis, estomatitis

Frecuencia no conocida: gastralgia, agravamiento de la colitis y la enfermedad de Crohn, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal (a veces fatal, en especial en ancianos – ver la sección 3.4), úlcera gástrica, úlcera duodenal, pirosis gástrica, edema bucal, pancreatitis, melena, hematemesis, hiperclorhidria, dolor gástrico, gastritis erosiva, edema lingual.

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis, aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina sanguínea, ictericia.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Poco **frecuentes**: erupción cutánea, prurito

Frecuencia no conocida: fotosensibilización, alopecia, urticaria, angioedema, erupciones ampollasas como el síndrome de Stevens-Johnson, el síndrome de Lyell y necrólisis epidérmica tóxica, eritema, rash, rash maculopapular, púrpura, pustulosis exantemantosa aguda generalizada, dermatitis.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: hematuria

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointerstitial, nefritis o síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, retención de agua/sodio con posible edema, necrosis tubular aguda, necrosis papilar renal, oliguria, evidencia de funcionamiento renal anormal.

Trastornos sistémicos y relativos al lugar de administración

Poco **frecuentes**: edema, fatiga, edema periférico, escalofríos

Muy raras: astenia, edema facial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES

Exámenes diagnósticos

Raras: aumento de peso.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (especialmente en altas dosis o tratamientos de larga duración) puede estar vinculado a un aumento del riesgo de episodios tromboticos arteriales (por ejemplo, como infarto del miocardio o accidente vascular encefálico) (ver sección 3.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20completar%20formulario%20RAM_0.pdf

3.9 Sobredosis

Se han registrado algunos casos de sobredosis con dosis de hasta 2,5 g de ketoprofeno.

En la mayor parte de los casos, se observaron síntomas benignos y limitados a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, dolor abdominal, cefalea, mareos y diarrea. En caso de sobredosis grave, se observaron hipotensión, depresión respiratoria y sangrado gastrointestinal.

Los pacientes deben ser transferidos de inmediato a un centro especializado para comenzar el tratamiento sintomático.

No existen antídotos específicos en caso de sobredosis con ketoprofeno.

Si se sospecha que se ha sufrido una sobredosis masiva, se recomienda realizar un lavado gástrico e iniciar un tratamiento sintomático y de apoyo para compensar la deshidratación, supervisar la excreción urinaria y, si se da el caso, corregir la acidosis.

En caso de insuficiencia renal, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el fármaco del organismo.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiinflamatorios, antirreumáticos, no esteroideos. Derivados del ácido propiónico

Código ATC: M01AE03

El ketoprofeno lisinato es la sal de lisinato del ácido 2-(3-benzoilfenil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético que pertenece a la categoría de los AINEs (M01AE). Ketoprofeno lisinato es más soluble que ketoprofeno ácido.

El mecanismo de acción de los AINEs está relacionado con la reducción de la síntesis de las prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Específicamente, se observa una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos, PGG₂ y PGH₂, precursores de las prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF₂α y PGD₂ y también de la prostaciclina PGI₂ y de los tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede interferir con otros mediadores, como las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KETOPLUS GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 80 mg EN SOBRES**

quininas, provocando una acción indirecta que se sumaría a la acción directa.

Ketoprofeno lisinato posee un marcado efecto analgésico, relacionado tanto con su efecto antiinflamatorio como con un efecto central.

El ketoprofeno lisinato ejerce una actividad antipirética sin interferir con los procesos normales de termorregulación.

Las manifestaciones inflamatorias dolorosas se eliminan o atenúan, lo que favorece la movilidad articular.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Ketoprofeno lisinato posee una mayor solubilidad con respecto a ketoprofeno ácido.

La forma para uso oral permite tomar el principio activo ya en solución acuosa, por lo que conlleva un rápido incremento de los niveles plasmáticos y una rápida obtención del valor máximo. Esto es clínicamente extrínseco, con una aparición más rápida y una intensidad mayor del efecto analgésico y antiinflamatorio.

El perfil farmacocinético en niños no es diferente de los adultos.

La administración repetida no modifica la farmacocinética ni produce acumulación.

El 95-99 % de ketoprofeno se une a las proteínas plasmáticas. Se han hallado niveles significativos de ketoprofeno en amígdalas y en el líquido sinovial después de una administración sistémica.

La eliminación es rápida y principalmente ocurre en el sistema renal: el 50 % del producto administrado por vía sistémica se excreta por la orina en 6 horas. Ketoprofeno se metaboliza extensamente: aproximadamente el 60-80 % del producto administrado por vía sistémica se encuentra en forma de metabolitos en la orina.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 de ketoprofeno lisinato en rata y ratón por vía oral fue 102 y 444 mg/Kg respectivamente, igual a 30-120 veces la dosis efectiva como antiinflamatorio y analgésico en animales. Por vía intraperitoneal la LD50 de ketoprofeno fue de 104 y 610 mg/Kg en rata y ratón respectivamente.

El tratamiento prolongado con ketoprofeno lisinato en ratas, perros y monos por vía oral a dosis iguales o superiores a las dosis terapéuticas no causaron la aparición de toxicidad.

A dosis altas, se han informado cambios gastrointestinales y renales debido a los efectos adversos ya conocidos en los AINEs.

En un estudio de toxicidad crónica en conejos por vía oral o rectal, ketoprofeno fue mejor tolerado por vía rectal.

En un estudio de tolerabilidad llevado a cabo en conejos, ketoprofeno lisinato por vía intramuscular se toleró bien.

En pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* ketoprofeno lisinato no mostró ser mutagénico. Los estudios de carcinogenicidad con ketoprofeno en ratones y ratas han demostrado la ausencia de efectos cancerígenos.

En cuanto a la toxicidad embriofetal y la teratogénesis de los AINEs en animales, consulte la sección 3.6.

5. PRESENTACIONES

Caja con X sobres, con 2 g de granulado cada uno.