



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DEXKETOPROFENO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV).

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Derivados del ácido propiónico.

Código ATC: M01AE17.

3.1. Farmacodinamia

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Constituye el enantiómero dextro-rotatorio activo del ketoprofeno racémico. Se postula que su acción podría ser debida, al menos en parte, a la inactivación de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 que catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, impidiendo así la participación de éstas como mediadoras de los procesos de inflamación y generación de fiebre y dolor.

Al igual que con otros AINEs, cabe esperar también actividad antiagregante plaquetaria.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía oral el dexketoprofeno se absorbe en un 90% en el tracto gastrointestinal generando concentraciones plasmáticas pico en 20 a 45 minutos y una acción analgésica apreciable a los 30 minutos que persiste por 4 - 6 horas. La presencia de alimentos retarda la absorción pero no su magnitud.

Se une a proteínas plasmática en un 99% y exhibe un volumen de distribución promedio de 0,25 L/kg. Se presume que atraviesa la barrera placentaria tal como sucede con el racemato, pero se desconoce si se distribuye en la leche materna.

Se metaboliza extensamente en el hígado mediante glucuronidación (principalmente) transformándose en productos inactivos que se excretan por la orina, junto a un porcentaje inferior al 10% de fármaco inalterado.

Presenta una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas y en pacientes con insuficiencia hepática o renal tiende a ocurrir acumulación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En las evaluaciones experimentales del ketoprofeno como mezcla racémica no hubo evidencias de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad o de efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, en ratas expuestas por vía oral a dosis diarias iguales o menores a la dosis máxima recomendada en humanos se observó reducción de la tasa de implantación y, cuando se administraron antes del parto, produjeron la prolongación del mismo.

4. INDICACIONES

Vía oral

Tratamiento de las afecciones que cursan con inflamación y/o dolor de intensidad leve a moderada.

Vía parenteral

Tratamiento sintomático del dolor agudo de intensidad moderada a severa, como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Vía oral

Concentración de 12,5 mg:
12,5 mg cada 4 - 6 horas.

Concentración de 25 mg:
25 mg cada 8 - 12 horas, según necesidad.

Vía parenteral

50 mg IM o IV cada 8 - 12, según necesidad. No administrar por más de 2 días continuos.

5.2. Dosis máxima

Oral: 75 mg/día.

Parenteral: 150 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de intensidad leve se recomienda una dosis total diaria no mayor de 50 mg. En pacientes con insuficiencia moderada a severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda una dosis total diaria no mayor de 50 mg. En pacientes con insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Iniciar con una dosis diaria no mayor de 50 mg y ajustarla, en caso necesario, hasta 75 mg/día conforme a la tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Comprimidos recubiertos de 25 mg

Administrar por vía oral con abundante agua. Cuando se desea un efecto rápido (analgesia) se debe administrar con estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de una comida). Sin embargo, en terapias de dosificación múltiple para el control de afecciones crónicas o en casos de intolerancia gastrointestinal se puede administrar con las comidas y/o con leche u otras bebidas.

Gránulos para solución oral 25 mg

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.

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

Solución inyectable de 50 mg/2 mL

Intramuscular: Administrar lentamente el contenido de la ampolla mediante inyección IM profunda.

Intravenosa directa (bolo): Administrar (sin diluir) el contenido de la ampolla mediante inyección IV en un período de 15 segundos.

Infusión intravenosa: Diluir el contenido de la ampolla en 30 - 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible y administrar mediante infusión IV en un período de 10 a 30 minutos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Edema de laringe.

Muy raras: Reacciones anafilácticas (incluido shock).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, mareo, nerviosismo, ansiedad.

Raras: Parestesias, síncope.

Trastornos oculares

Muy raras: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Muy raras: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Taquicardia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Sofocos.

Raras: Hipertensión.

Muy raras: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Bradipnea.

Muy raras: Disnea, broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Gastritis, boca seca, constipación, flatulencia.

Raras: Úlcera péptica con o sin perforación y con o sin hemorragia.

Muy raras: Pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Hematemesis, melena, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, valores de función hepática alterados.

Muy raras: Daño hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción.

Raras: Urticaria, acné, sudoración.

Muy raras: Prurito, fotosensibilidad, angioedema, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Lumbalgia.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, poliuria.

Muy raras: Síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Trastornos menstruales, trastornos prostáticos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fatiga, astenia, escalofríos, malestar general.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con los AINEs en general se han descrito interacciones cuya factibilidad, por analogía, debe ser considerada también con el dexketoprofeno. Entre ellas:

El uso de AINEs con agentes antiagregantes plaquetarios (como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina y el clopidogrel), anticoagulantes (como la warfarina y la heparina), trombolíticos (como la estreptoquinasa) o con otros AINEs incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluyendo la posibilidad de hemorragia gastrointestinal.

Se ha descrito que los AINEs pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como el captopril y similares), de los antagonistas de receptores de angiotensina II (como el losartán y similares) y de los bloqueantes beta-adrenérgicos (como el atenolol y similares). Adicionalmente, la coadministración de un AINE con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o con un antagonista de los receptores de angiotensina II puede conducir a un deterioro de la función renal.

Los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y diuréticos tiazidas. Los corticosteroides incrementan el potencial gastrolesivo de los AINEs.

Los AINEs pueden reducir la depuración renal del metotrexato, aumentando así sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal severo en pacientes que recibían AINEs y pentoxifilina.

La combinación de un AINE con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina, sertralina, citalopram y similares) puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Los AINEs pueden reducir la depuración renal del litio y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

El probenecid puede reducir la unión a proteínas del dexketoprofeno y su aclaramiento plasmático, dando lugar a un aumento de sus niveles séricos, tiempo de vida media y riesgos de toxicidad.

Los resultados de estudios con animales de experimentación indican que dosis elevadas de fluoroquinolonas en combinación con AINEs puede provocar estimulación del sistema nervioso central y dar lugar a convulsiones.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de la ciclosporina como resultado de una disminución del flujo sanguíneo renal debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Los AINEs pueden alterar la depuración renal de la digoxina y, como resultado, aumentar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

Los AINEs pueden desplazar a la fenitoína de su unión a proteínas, aumentando así sus concentraciones plasmáticas y consecuente toxicidad.

Los AINEs pueden incrementar el efecto hipoglucemiante de sulfonilureas (como la clorpropamida) por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas y consecuente aumento de sus concentraciones séricas.

Los AINEs pueden aumentar la toxicidad hematológica de la zidovudina.

El consumo de bebidas alcohólicas durante un tratamiento prolongado con AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastroduodenal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La dosificación de dexketoprofeno debe individualizarse en función de las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el uso de la dosis efectiva más baja y durante el tiempo más corto que la condición permita. La administración de dosis superiores a las recomendadas y/o por períodos de tiempo prolongados aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, renales y gastrointestinales.

Con el uso de AINEs en general se han reportado casos graves y potencialmente fatales de hipersensibilidad. Por ello, y frente a la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con dexketoprofeno se debe investigar cuidadosamente en el paciente la existencia de antecedentes en tal sentido y, en caso positivo, evitar su prescripción. Así mismo, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y procurar asistencia médica ante la aparición repentina de: erupción generalizada u otras manifestaciones cutáneas, fiebre, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta, debilidad y dificultad respiratoria.

El uso de AINEs en general se ha asociado a la ocurrencia de casos graves y ocasionalmente fatales de úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal que pueden presentarse de manera repentina e inclusive sin síntomas previos. Por ello, al prescribir dexketoprofeno se debe advertir a los pacientes la importancia de informar inmediatamente al médico si durante el tratamiento se presenta: dolor



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

epigástrico, ardor estomacal, dispepsia, hematemesis, sangre en heces o alguna otra manifestación que sugiera la posibilidad de una complicación gastrointestinal, en cuyo caso deberá suspenderse la medicación.

Usar con precaución en pacientes con historia de úlcera gastroduodenal no relacionada con AINEs. En tales casos, el médico tratante deberá tomar las medidas que correspondan para proteger la vía digestiva.

El uso de AINEs en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado se ha vinculado a la posibilidad de eventos trombóticos cardiovasculares (como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) que podrían comprometer la vida de los pacientes. La experiencia clínica revela que los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo para la misma (hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, sobrepeso y/o tabaquismo) resultan particularmente propensos. Por ello, para el uso de dexketoprofeno en tales circunstancias se recomienda precaución extrema y advertir a los pacientes la importancia de notificar al médico si durante el tratamiento se presentan síntomas que hagan sospechar la reacción, como: dolor en el pecho, disnea, debilidad y/o dificultad para hablar.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática, insuficiencia cardíaca, depleción de volumen, tratamiento concomitante con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina II y pacientes de edad avanzada, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas generada por el dexketoprofeno puede comprometer la perfusión renal y conducir a una insuficiencia renal aguda. Por ello, se recomienda extremar las precauciones en tales casos.

Debido a su potencial efecto antiagregante plaquetario, no es recomendable el uso de dexketoprofeno en pacientes que podrían resultar afectados por una prolongación del tiempo de sangrado (pacientes con coagulopatías o con tratamiento anticoagulante). Sin embargo, si tras la valoración del balance beneficio/riesgo resultase clínicamente justificable su empleo, se recomienda precaución extrema y vigilancia frecuente de los parámetros de coagulación.

La actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los AINEs podría enmascarar los signos y síntomas de una infección.

Usar con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal de intensidad leve, insuficiencia hepática leve a moderada, hipertensión arterial, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia cardíaca, asma bronquial, edema y, en general, con cualquier condición que pudiese agravarse por retención o sobrecarga de fluidos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del dexketoprofeno en menores de 18 años.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

Dado que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad del dexketoprofeno en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

Es importante destacar, sin embargo, que en embarazos a término el uso de AINEs en general se ha asociado a la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso, así como a la ocurrencia de disfunción renal e hipertensión pulmonar neonatal. Igualmente, se ha planteado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas durante el parto podría ocasionar disminución de las contracciones uterinas (con retrasos o prolongación del parto) y complicaciones hemorrágicas (por el efecto antiagregante plaquetario). Debido a ello, el uso de dexketoprofeno en el tercer trimestre del embarazo y durante el parto está contraindicado.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el dexketoprofeno se distribuye en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su empleo durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período por los riesgos que supone para el neonato una posible inhibición de la síntesis de prostaglandinas. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al dexketoprofeno, al ácido acetilsalicílico y a otros AINEs.

Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINEs) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o 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 enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de coagulación.

Disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 mL/min).

Disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10 - 15).

Pacientes con Insuficiencia cardíaca grave.

Pacientes con antecedentes de asma bronquial.

Tercer trimestre del embarazo y durante el parto.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de la sobredosificación de dexketoprofeno pueden incluir, según la cantidad ingerida: dolor de cabeza, somnolencia, desorientación, vértigo, náuseas, vómito, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, depresión respiratoria, hipertensión, hipotensión, falla renal aguda, convulsiones y coma.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Vigilar la función renal y respiratoria y considerar la posibilidad de convulsiones. La diuresis forzada, la hemodiálisis y la hemoperfusión resultan ineficaces debido a la elevada unión a proteína del dexketoprofeno.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Informe al médico si se presenta algún efecto indeseable con el uso de este producto, en especial trastornos del sistema digestivo.

Si se presentan síntomas de alergia, suspenda el uso e informe al médico.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula, al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

Vía parenteral

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular e intravenoso.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión médica.

Informe al médico si se presenta algún efecto indeseable con el uso de este producto, en especial trastornos del sistema digestivo.

Si se presentan síntomas de alergia, suspenda el uso e informe al médico.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula, al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2017