

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Enantyum 50 mg/2ml, solución inyectable y para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ampolla de 2 ml contiene: dexketoprofeno 50 mg (como dexketoprofeno trometamol).

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene: dexketoprofeno 25 mg (como dexketoprofeno trometamol).

### Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla de 2 ml contiene 200 mg de etanol (96 por ciento).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora.

pH (7,0 - 8,0)

Osmolaridad (270-328 mOsmol/l)

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 – 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg.

Enantyum solución inyectable y para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben cambiar a un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Enantyum solución inyectable y para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos (ver sección 5.1)

##### *Pacientes de edad avanzada:*

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg. (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente (ver sección 4.4). Enantyum solución inyectable y para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15) (ver sección 4.3)

### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml / min) (ver sección 4.4), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Enantyum solución inyectable y para perfusión no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  59 ml / min) (ver sección 4.3).

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Enantyum solución inyectable y para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- Uso intramuscular: el contenido de una ampolla (2 ml) de Enantyum solución inyectable y para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
- Uso intravenoso:
  - Infusión intravenosa: La solución diluida, preparada tal y como se describe en la sección 6.6, se debe administrar por perfusión intravenosa lenta durante 10 – 30 minutos. La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.
  - Bolus intravenoso: si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Enantyum solución inyectable y para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

### Instrucciones para la manipulación del producto:

Cuando se administra Enantyum solución inyectable y para perfusión por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio. (ver también secciones 6.2 y 6.6)

Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural (ver también secciones 6.3 y 6.6). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Enantyum solución inyectable y para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.

- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con dispepsia crónica
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 59 ml / min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15).
- pacientes con diatesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).
- durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Enantyum solución inyectable y para perfusión está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Enantyum con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

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

##### Seguridad gastrointestinal

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Enantyum, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada.

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

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, ya que podrían exacerbar su patología (ver sección 4.8).

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal ( ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal tales como corticoides orales , anticoagulantes orales tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

#### Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

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

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

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

#### Seguridad hepática

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

Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la SGOT y SGPT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

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

#### Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Se debe tener una precaución especial y seguimiento adecuado en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente a 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.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras evaluarlo cuidadosamente. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno (ver sección 4.5. Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función cardiovascular (ver sección 4.2).

#### Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Enantyum solución inyectable y para perfusión ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

#### Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento para aliviar el dolor relacionado con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

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

#### Otra información:

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

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

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

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

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

Se recomienda administrar con precaución Enantyum solución inyectable y para perfusión en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Este medicamento contiene hasta 200 mg de alcohol (etanol) en cada ampolla de 2 ml, que equivale a 3 mg/kg/dosis (10% p/v). La cantidad en una ampolla (2 ml) de este medicamento es equivalente a menos 5 ml de cerveza o 2 ml de vino.

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

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

#### Población pediátrica

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

### **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 inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) y elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes orales: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4), debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

#### Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en pacientes de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica sobre la serie roja, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

#### Asociaciones a considerar:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuroconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.

- Mifepristona: existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINES. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Enantyum solución inyectable y para perfusión está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

##### Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de dexketoprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento.

Por lo tanto, no se deberá administrar dexketoprofeno durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno 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.

Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y constricción del ductus arteriosus después de la exposición a dexketoprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con dexketoprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus.

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

- en el feto:
  - toxicidad cardiopulmonar (constricción/ cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
  - insuficiencia renal (véase más arriba).
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
  - una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
  - una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Como otros AINE, el uso de Enantyum puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de dexketoprofeno.

### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Enantyum 50mg/2ml solución inyectable y para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/100)	Muy raras (<1/10000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	Anemia	---	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	Edema de laringe	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	---	Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia	---
Trastornos psiquiátricos	---	Insomnio	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Trastornos oculares	---	Visión borrosa	---	---
Trastornos del oído y del laberinto	---	---	Tinnitus	---
Trastornos cardíacos	---	---	Extrasístole, taquicardia	---
Trastornos vasculares	---	Hipotensión, sofocos	Hipertensión, tromboflebitis superficial	---
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4)	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	---	---	Daño hepatocelular	---

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	---	Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada	Urticaria, acné	Síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	---	---	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar	---
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	---	---	Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria	Nefritis o síndrome nefrótico
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	---
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia	Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío	Escalofríos, edema periférico	---
<b>Exploraciones complementarias</b>	---	---	Análítica hepática anormal	---

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Como con otros AINE podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

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

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).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

## 4.9. Sobredosis

Se desconoce la sintomatología por sobredosis. Fármacos similares han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnolencia, vértigo, desorientación, cefalea).

En caso de ingestión o administración accidental excesiva, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático de acuerdo a la situación clínica del paciente.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico

Código ATC: 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 fármacos antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa.

Específicamente, se produce una inhibición de la transformación de la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, que producen prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y PGD<sub>2</sub> así como prostaciclina PGI<sub>2</sub> y tromboxanos (TxA<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub>). Además, como efecto indirecto adicional, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar a otros mediadores de la inflamación como las quininas.

#### Efectos farmacodinámicos

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

#### Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados sobre diversos modelos de dolor, demostraron la actividad analgésica del dexketoprofeno.

La eficacia analgésica de dexketoprofeno administrado por vía intramuscular e intravenosa fue investigada en el tratamiento del dolor moderado a intenso en varios modelos quirúrgicos de dolor (cirugía ortopédica y cirugía ginecológica/abdominal), así como en dolor musculoesquelético (modelo de dolor lumbar agudo) y cólico renal.

En los estudios realizados el inicio del efecto analgésico fue rápido, con un efecto máximo alcanzado durante los primeros 45 minutos. La duración del efecto analgésico después de la administración de 50 mg de dexketoprofeno es normalmente de 8 horas.

Los estudios clínicos en dolor postoperatorio han demostrado que Enantyum solución inyectable y para perfusión empleado en combinación con opiáceos reduce significativamente el consumo de éstos. En los estudios en dolor postoperatorio en los que los pacientes recibían morfina mediante un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), los pacientes tratados con 50 mg de dexketoprofeno requirieron una cantidad significativamente menor de morfina (entre 30-45% menos) que los pacientes del grupo placebo.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración intramuscular de dexketoprofeno trometamol en humanos, las concentraciones máximas se alcanzan a los 20 minutos (rango de 10 a 45 minutos). Para dosis únicas de 25 y 50 mg, el área bajo la curva se ha demostrado proporcional a la dosis después de la administración intramuscular e intravenosa.

### Distribución

Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), el volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/Kg. El valor de la semivida de distribución fue aproximadamente 0,35 horas y el valor de la semivida de eliminación estuvo comprendido en un ámbito entre 1 y 2,7 horas.

En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que la  $C_{max}$  y el AUC tras la última administración intramuscular o intravenosa no difieren de la obtenida a dosis única, lo que indica que no se produce acumulación del fármaco.

### Biotransformación y eliminación

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

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

### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada sanos (65 o más años), la exposición fue significativamente más elevada que en voluntarios jóvenes tras dosis única y dosis repetidas administradas por vía oral (hasta un 55%), mientras que no hubo diferencias significativas en la  $C_{max}$  ni en el  $t_{max}$ . La semivida de eliminación se prolongó tras dosis única y dosis repetidas (hasta un 48%) y el aclaramiento total aparente se redujo.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad e inmunofarmacología.

Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos indican un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) a dosis 2 veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos. A dosis más altas, los principales efectos adversos observados en monos fueron sangre en heces, disminución del aumento de peso corporal y, a la dosis más alta, lesiones gastrointestinales erosivas. Estos efectos aparecieron a dosis que determinan una exposición al fármaco de 14 a 18 veces más alta que la presentada a la dosis máxima recomendada en humanos.

No hay estudios sobre el potencial carcinogénico en animales.

Como otros fármacos pertenecientes a la clase de los AINE, dexketoprofeno trometamol puede modificar la supervivencia embrio-fetal en animales, a través de efectos tanto indirectos, por las lesiones gastrointestinales provocadas en las madres gestantes, como directos sobre el desarrollo fetal.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Etol (96 por ciento)

Cloruro sódico

Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

Agua para inyección

### **6.2. Incompatibilidades**

Enantyum solución inyectable y para perfusión no debe ser mezclado en pequeños volúmenes (ej. en una jeringa) con soluciones de dopamina, prometazina, pentazocina, petidina o hidroxicina, ya que daría lugar a la precipitación de la solución.

Las soluciones diluídas para infusión obtenidas según se indica en la Sección 6.6 no deben mezclarse con prometacina ni con pentazocina.

Este producto no debe mezclarse con otros fármacos salvo los mencionados en la Sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

Después de la dilución de acuerdo a lo indicado en la Sección 6.6 la solución diluida, siempre que sea convenientemente protegida de la luz natural, resulta químicamente estable durante 24 horas, si se mantiene a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente. A menos que la dilución se haya realizado en unas condiciones asépticas controladas y validadas, el medicamento no debe conservarse más de 24 horas a 2 – 8°C. De no ser así, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Mantener las ampollas dentro de su caja para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio tipo I color topacio conteniendo 2 ml de solución inyectable y para perfusión.

Envases conteniendo: 1, 5, 6, 10, 20, 50 ó 100 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Enantyum solución inyectable y para perfusión ha mostrado ser compatible cuando se mezcla en pequeños volúmenes (ej. en una jeringa) con soluciones inyectables de heparina, lidocaína, morfina y teofilina.

Para administración como infusión intravenosa el contenido de una ampolla (2 ml) de Enantyum solución inyectable y para perfusión debe diluirse en un volumen de 30 a 100 ml de solución salina, glucosada o Ringer lactato. La solución debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural (ver también sección 6.3). La solución diluida es transparente. Enantyum solución inyectable y para perfusión, diluido en un volumen de 100 ml de solución salina o glucosada ha demostrado ser compatible con los siguientes medicamentos: dopamina, heparina, hidroxicina, lidocaína, morfina, petidina y teofilina.

No se ha observado adsorción del principio activo cuando soluciones diluidas de Enantyum solución inyectable y para perfusión se han almacenado en bolsas de plástico o dispositivos de administración fabricados con Etilvinilacetato (EVA), Propionato de celulosa (CP), Polietileno de baja densidad (LDPE) y Cloruro de polivinilo (PVC).

Enantyum solución inyectable y para perfusión está indicado para su uso como preparación unidosis y la solución no utilizada debe ser desechada. Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para asegurar que es transparente e incolora: no debe utilizarse si se observan partículas.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS MENARINI, S.A. Alfons XII, 587  
08918-Badalona (Barcelona) España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

64.887

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

Fecha de la primera autorización: Julio de 2002

Fecha de la última renovación: Agosto de 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023

## **11. PRESENTACIÓN Y PVP**

Enantyum 50 mg/2ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión: envase con 6 ampollas, PVP IVA: 5,59 Euros; envase clínico con 100 ampollas, PVP IVA: 60,23 Euros

## **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal

## **FECHA DE ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO**

Julio 2023