

FLEXIDOL®

KETOPROFENO

FORMA FARMACÉUTICA: POLVO PARA INYECTABLE LIOFILIZADO

FLEXIDOL® (VIA INTRAVENOSA)

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:
Ketoprofeno.....100 mg
Contiene: Manitol

DILUYENTE

Cada ampolla contiene:
Agua estéril para inyección..... 5 mL

FLEXIDOL® (VIA INTRAMUSCULAR)

Cada vial contiene:
Ketoprofeno.....100 mg
Contiene: Manitol

DILUYENTE

Cada ampolla contiene:
Alcohol Bencilico75 mg
Excipientes c. s. p.2,5 mL

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular - Intravenosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiinflamatorio - Antirreumático

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ketoprofeno muestra actividad antiinflamatoria (a altas dosis) y analgésica (a dosis bajas). Muchas de sus acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. El ketoprofeno inhibe la síntesis de las prostaglandinas en los tejidos corporales, inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la formación de precursores de prostaglandina (endoperoxidos) a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas parecen sensibilizar los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos (bradiquinina, histamina). El ketoprofeno es también un potente inhibidor de la bradiquinina, uno de los mediadores químicos de la inflamación y del dolor, y previene la liberación de enzimas lisosomiales que provocan la destrucción tisular en las reacciones inflamatorias.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FLEXIDOL® está indicado en:

- Dolor post-operatorio:** Alivio del dolor pre, intra y postoperatorio en cirugía mayor y menor.
- Traumatismos:** Tratamiento del dolor y la inflamación postraumáticos (contusiones, esguinces, torciones, distensiones, desgarros musculares, luxaciones o fracturas).
- Dolor en patologías reumáticas:** Artritis (reumatoidea, artrosis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, bursitis, coxartrosis, dolor gotoso, pseudogotas, como condrocalcinosis o sinovitis inducida por cristales, artritis psoriásica, Síndrome de Reiter).
- Dolor asociado a inflamación:** Lumbalgias, dorsalgias, lumbociática y torticolis.
- Otros dolores:** Cólico renal, cólico biliar y hepático. Hemorroides. Dismenorrea y cefalea tensional.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Asociaciones no recomendadas

- Salicilatos a dosis elevadas y otros antiinflamatorios no esteroides (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2):** La administración conjunta con ketoprofeno produce un aumento del riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.
- Anticoagulantes (heparina y warfarina) y antiagregantes plaquetarios (ej. ticlopidina, clopidrogrel):** Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Si la administración concomitante es inevitable, se debe monitorizar estrechamente al paciente.
- Los AINE's pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico.
- Litio:** La administración conjunta puede inducir aumento de los niveles plasmáticos de litio, en ocasiones alcanzando niveles tóxicos debido a la disminución de la excreción renal de litio. Si es necesario, se debería monitorizar estrechamente la concentración plasmática de litio y ajustar la dosis de litio durante y después de la terapia con AINE.
- Metotrexato a dosis superiores a 15 mg/semana:** La administración conjunta con ketoprofeno produce un aumento del riesgo de la toxicidad hematológica del metotrexato, en particular cuando éste se administra a altas dosis (> 15 mg/semana), posiblemente relacionado con el desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y con su disminución del aclaramiento renal.
- Dejar al menos 12 horas entre la discontinuación o iniciación del tratamiento con ketoprofeno y la administración de metotrexato.

Asociaciones que requieren precauciones de uso

- Diuréticos:** Los pacientes y en particular los pacientes deshidratados en tratamiento con diuréticos, tienen un mayor riesgo de desarrollar fallo renal secundario a la reducción del flujo sanguíneo provocada por la inhibición de las prostaglandinas. Estos pacientes deben ser rehidratados antes de iniciar la administración conjunta y su función renal monitorizada cuando se inicie el tratamiento.
- Pentoxifilina:** Hay un incremento de riesgo de hemorragia por lo que es necesaria una monitorización clínica más frecuente así como una monitorización del tiempo de sangrado.
- Inhibidores de la ECA y antagonistas de Angiotensina II:** En pacientes con la función renal comprometida (ej.: pacientes deshidratados o pacientes geriátricos), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede ocasionar un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda.
- Metotrexato a dosis inferiores a 15 mg/semana:** Durante las primeras semanas de tratamiento conjunto, debe realizarse un recuento sanguíneo semanalmente. Si hay alteración de la función renal o es un paciente geriátrico, el control debe ser realizado con más frecuencia.
- Tenofovir:** La administración conjunta de fumarato de disoproxil de tenofovir con AINE's puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.
- Nicorandil:** En los pacientes que recibieron conjuntamente nicorandil y AINEs, existe

un mayor riesgo de complicaciones graves como la ulceración, perforación y hemorragia gastrointestinal.

-**Glucósidos cardíacos:** No se ha demostrado una interacción farmacocinética entre ketoprofeno y digoxina. Sin embargo, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, ya que los AINEs pueden reducir la función renal y disminuir el aclaramiento renal de los glucósidos cardíacos.

-**Ciclosporina:** Incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

-**Tracrolimus:** Incremento del riesgo de sangrado.

Asociaciones a tener en cuenta

-**Antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos):** Riesgo de reducción del efecto antihipertensivo (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por los AINE).

-**Trombolíticos:** Incremento del riesgo de sangrado.

-**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

-**Ciclosporina, tacrolimus:** Riesgo de un efecto nefrótico aditivo, particularmente en pacientes geriátricos.

-**Riesgos relacionados con hipercalcemia:** Algunos medicamentos o grupos terapéuticos pueden producir hipercalcemia, por ejemplo las sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, AINE, heparinas (bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim. La aparición de hipercalcemia puede depender de la presencia de coláforos. El riesgo aumenta cuando se administran conjuntamente los medicamentos indicados anteriormente.

-**Riesgos relacionados con el efecto antiplaquetario:** Diversas sustancias se ven envueltas en interacciones debido a sus efectos antiplaquetarios: tirofiban, eptifibatid, abiximab e iloprost. El uso de medicamentos antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

1) Primer y segundo trimestre de la gestación: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrointestinales tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embrionaria en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogenético.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar ketoprofeno a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ketoprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

2) Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- Toxicidad renal: disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidromiomas.
- Al final del embarazo la madre y el neonato pueden estar expuestos a:
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, ketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia: No hay datos disponibles sobre la excreción de ketoprofeno en la leche materna. No se recomienda el uso de ketoprofeno en mujeres durante el periodo de lactancia.

CONTRINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

Ketoprofeno está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad tales como broncoespasmo, agudizaciones del asma, rinitis, urticaria o cualquier otro tipo de reacción alérgica a ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- En el tercer trimestre del embarazo.
- Úlcera péptica activa, o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación relacionada con tratamientos previos con AINEs.
- Predisposición hemorrágica.
- Insuficiencia hepática, renal, cardíaca grave.
- Casos de sangrado cerebrovascular o cualquier otro sangrado activo.
- En pacientes con trastornos hemostáticos o en tratamiento con anticoagulantes.
- No debe ser administrado a niños prematuros ni recién nacidos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias: Las reacciones adversas pueden minimizarse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas. Se debe evitar la administración concomitante de ketoprofeno con otros AINE's, incluyendo los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Riesgos gastrointestinales: Se han notificado perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (que pueden ser mortales) ocurridas en cualquier momento durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINE), entre los que se encuentra el ketoprofeno, con o sin síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves.

Existe evidencia epidemiológica de que ketoprofeno puede asociarse con mayor riesgo de toxicidad grave gastrointestinal que otros AINE's, especialmente cuando se utilizan dosis altas.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis altas de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los pacientes geriátricos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes un 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.

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

Se debe recomendar precaución a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o agentes antiagregantes como la aspirina.

Pacientes geriátricos: Sufren con mayor frecuencia reacciones adversas a los AINE's, concretamente perforaciones y hemorragias gastrointestinales, que pueden ser mortales. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ketoprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares: Se debe tener precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE's (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Al igual que todos los AINEs, se debe tener una consideración especial cuando se trata a pacientes que presenten hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, y esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Se ha notificado un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales en pacientes tratados con AINEs distintos a la aspirina para dolor perioperativo en cirugía bypass coronaria (CABG).

Se ha notificado aumento del riesgo de fibrilación auricular en asociación con la utilización de AINEs.

Riesgo de reacciones cutáneas graves: Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas mortales, en asociación con la utilización de AINE, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. 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 ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Precauciones: Pacientes con antecedentes de úlcera péptica o con úlcera péptica activa. En pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) pues podrían exacerbar dichas patologías.

Al comienzo del tratamiento es necesario monitorizar cuidadosamente la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, insuficiencia renal crónica, pacientes sometidos a tratamientos con diuréticos y particularmente pacientes geriátricos. En estos pacientes la administración de ketoprofeno puede producir una reducción del flujo sanguíneo renal, causada por la inhibición de las prostaglandinas y originar así una disfunción renal.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos se ha comprobado que el efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético del ketoprofeno, en procesos infecciosos puede enmascarar síntomas de la evolución de la infección como la fiebre.

Deben evaluarse periódicamente los niveles de transaminasas en aquellos pacientes con determinaciones de la función hepática alteradas o con historial de enfermedad hepática, particularmente en los tratamientos a largo plazo.

El uso de AINE's puede alterar la fertilidad femenina y no están recomendados en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión del AINE. Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o poliposis nasal tienen un mayor riesgo a padecer alergia a aspirina y/o AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en sujetos alérgicos a aspirina o a AINE.

Riesgo de sangrado gastrointestinal: el riesgo relativo aumenta en sujetos que tienen un peso corporal bajo. Si se produce sangrado gastrointestinal o úlcera, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento.

-Se debe realizar el recuento sanguíneo y el control de las funciones renal y hepática durante el tratamiento de larga duración.

Hipercalemia: Se deben monitorizar los niveles de potasio en caso de hipercalemia producida por diabetes o por el tratamiento concomitante con agentes ahorradores de potasio (ver Interacciones). Puede utilizarse ketoprofeno en combinación con derivados morfínicos si el dolor es severo.

Medicamento de uso delicado. Su empleo frecuente puede provocar daño digestivo, hepático o enfermedad renal. Se debe emplear con precaución en pacientes geriátricos cardiopatas, deshidratados, hipertensos e insuficientes renales.

INCOMPATIBILIDADES

No se reporta.

REACCIONES ADVERSAS

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 geriátricos. 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.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas que se presentan agrupadas según su frecuencia en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con ketoprofeno en adultos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

-Frecuencia no conocida: anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, insuficiencia de la médula ósea

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas (incluido shock)

Trastornos psiquiátricos

- Frecuencia no conocida: depresión, alucinaciones, confusión, cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

- Poco frecuentes: dolor de cabeza, mareo, somnolencia

- Frecuencia no conocida: meningitis aséptica, convulsiones, vértigo

Trastornos visuales

- Raras: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

- Raras: tinnitus

Trastornos cardíacos

- Frecuencia no conocida: exacerbación de la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular

Trastornos vasculares

- Frecuencia no conocida: hipertensión arterial, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Raras: asma

- Frecuencia no conocida: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos), rinitis

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: náusea, vómitos

- Poco frecuentes: estreñimiento, diarrea, gastritis

- Frecuencia no conocida: úlcera péptica

- Frecuencia no conocida: pancreatitis, hemorragia y perforación gastrointestinal

Otros trastornos son: melena y hematemesis, malestar gastrointestinal, dolor gástrico y casos raros de colitis

Trastornos hepato biliares

- Raras: hepatitis, elevación de los niveles de transaminasas, elevación del nivel de bilirrubina en sangre debido a los trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: rash, prurito

- Frecuencia no conocida: fotosensibilidad, alopecia, urticaria, empeoramiento de urticaria crónica, angioedema, reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada

Trastornos renales y urinarios

- Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrítico.

- Retención de agua/sodio con posible edema, hipercalemia

- Daño orgánico renal que puede producir insuficiencia renal aguda: se han notificado casos aislados de necrosis tubular aguda y necrosis papilar renal.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

- Poco frecuentes: edema

- Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de inyección incluyendo embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Frecuencia no conocida: hiponatremia

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Intramuscular

Administrar profunda y lentamente 1 a 2 viales por día, diluir en 2,5 mL de solvente intramuscular.

Intravenosa

La dosis se adaptará según criterio médico, como posología media de orientación se recomienda administrar 1 a 3 viales por día.

Intravenosa "en bolo"

Diluir en 5 a 10 mL de agua estéril para inyección o suero fisiológico e inyectar en forma lenta, preferentemente cuando la persona se encuentre recostada.

Venoclisis

Administrar intravenosa lenta durante 20 minutos. Para el manejo del dolor pre, intra y postquirúrgico, se recomienda infundir 12,5 mg por hora, para ello se pueden utilizar de la siguiente manera:

-**Aplicación cada 8 horas:** Diluir un vial en 500 mL de solución fisiológica o dextrosa al 5%. Infundir en 8 horas (21 gotas por minuto). Se puede repetir según necesidad.

-**Aplicación durante 24 horas:** Diluir tres viales en 1000 mL de solución fisiológica o dextrosa al 5%. Infundir en 24 horas (14 gotas por minuto).

Recorrir al médico si los síntomas persisten o empeoran.

SOBREDOSIS

En adultos, los signos principales de sobredosis son dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se han observado durante intoxicaciones graves hipotensión, depresión respiratoria y sangrado gastrointestinal. El paciente debe ser trasladado a un área hospitalaria especializada donde se puede iniciar un tratamiento sintomático. No existe un antídoto específico.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

FLEXIDOL®: Caja x 1 vial con diluyente. Caja x 20 viales con o sin diluyente. Caja x 25 viales con o sin diluyente.

MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

FABRICADO POR:
REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Para y Acondicionado por:
Teraplútica Boliviana S.A. "TERBOL S.A."

Barro Hemacas
Calle 2 Este N° 3005
Santa Cruz - Bolivia

R.F. Dra. R. Mayi Limpías S. M.P. L-114
BIN215-5



T. FINAL:
120 X 170 mm