

DEXKETOPROFENO

en dolor postoperatorio

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHU Juan Canalejo)

Fecha 22/2/07

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

Indicación clínica solicitada: Dolor postoperatorio

Autores / Revisores: Ángeles Porta Sánchez, Mayte Rabuñal Álvarez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. López Álvarez

Servicio: Anestesia y Reanimación

Justificación de la solicitud: Tratamiento del dolor postoperatorio en base a un perfil de seguridad mayor en comparación a ketorolaco y con un mejor o igual perfil de eficacia que ketorolaco.

Fecha recepción de la solicitud: 16/2/07

Petición a título: Individual

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Dexketoprofeno trometamol

Grupo terapéutico: Antiinflamatorios: Derivados de Ácido Propiónico **Código ATC:** M01AE

Vía de administración: IV / IM / Oral

Tipo de dispensación: Receta normal

Vía de registro: Reconocimiento mutuo

Presentaciones y precio

| Forma farmacéutica | Laboratorio | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVL |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------|----------------------|
| ENANTYUM® 50 mg/2 mL ampolla | Menarini | Caja 100 amp | 619239.9 | 0,954 € |
| ENANTYUM® 25 mg comprimidos | Menarini | Caja 500 comp | 647768.7 | 0,216 € |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.2 Mecanismo de acción.

El dexketoprofeno trometamol es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propionico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) derivados del ácido propiónico.

El mecanismo de acción de los AINEs se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

4.3 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Parenteral: 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.

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

4.4 Posología, forma de preparación y administración.

PARENTERAL: La dosis recomendada es de 50 mg/8-12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar 150 mg. La solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está indicada para su uso a corto plazo y el tratamiento se debe limitar al período sintomático agudo (no más de 2 días).

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

ORAL: la dosis recomendada es generalmente de 12,5 mg/4 - 6 horas, ó de 25 mg/ 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg. ENANTYUM comprimidos no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

➤ Poblaciones especiales:

- Ancianos (≥ 65 años): generalmente no se requiere ajuste de la dosis. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes ancianos, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.
- Insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh: 5-9) la dosis debe reducirse a 50 mg/día y ser monitorizada cuidadosamente. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh 10-15).
- Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 mL/min): la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Niños y adolescentes: no ha sido estudiado en esta población. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en este grupo de edad.

4.5 Farmacocinética.

Tras la administración intramuscular de dexketoprofeno trometamol, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza a los **20 minutos (rango: 10-45 min)**. Tras la administración oral en humanos del dexketoprofeno trometamol, la C_{max} se alcanza a los **30 minutos (rango 15 a 60 min)**.

Para dosis únicas de 25 y 50 mg, el área bajo la curva ha mostrado ser proporcional a la dosis después de la administración intramuscular e intravenosa.

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

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, y presenta un volumen de distribución medio $< 0,25$ L/Kg. La principal vía de eliminación del dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal, estando el valor de la vida media de eliminación comprendido entre 1 y 2,7 horas. En individuos ancianos sanos (edad ≥ 65 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 aparentemente se redujo.

4.6 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | Dexketoprofeno | Ketorolaco | Tramadol | Metamizol | Diclofenaco | Paracetamol |
| Presentación | Ampolla 50 mg/2ml | Ampolla 30mg/1ml | Ampolla 100mg/2ml | Ampolla 2g/5ml | Ampolla 75mg/3ml | Vial 1g/100ml |
| Vías de administración | IM, IV, Bolus | IM, IV, Bolus | IM, IV, Bolus, SC | IM, IV | IM | IV |
| Actividad | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Opiáceo | Analgésico / Antipirético | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Antipirético |
| Rapidez de acción (efecto máximo) | 30' – 45' | 30' – 50' | 30' – 60' | 60' | 20' | 45' |
| Duración de acción | 8 – 12 h | 6 – 8 h | 4 – 6 h | 8 h | 12 h | 4 – 6 h |

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | Dexketoprofeno | Ketorolaco | Tramadol | Metamizol | Diclofenaco | Paracetamol |
| Presentación | Comp 50 mg | Comp 10 mg | Cáps 50 mg | Cáps 575 mg | Comp 50 mg | Comp 500 mg |
| Actividad | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Opiáceo | Analgésico / Antipirético | Analgésico / Antiinflamatorio | Analgésico / Antipirético |
| Rapidez de acción (efecto máximo) | 30' (15'-60') | 45' | 2-3 h | 1-2 h | 30 – 120' | 1-2 h |

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

La eficacia analgésica del dexketoprofeno trometamol administrado por vía intramuscular e intravenosa fue evaluada en el tratamiento del dolor moderado a intenso en varios modelos quirúrgicos de dolor (cirugía ortopédica y cirugía ginecológica/abdominal), así como en el 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 el dolor postoperatorio han demostrado que su empleo 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.

DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO AGUDO

- **Leman et al (Emerg Med J. 2003)** realizaron un ensayo prospectivo, randomizado, doble ciego y controlado en el que evaluaron, en 122 pacientes, el inicio de acción y la eficacia analgésica de **25 mg oral de dexketoprofeno trometamol** (n=65) frente a **50 mg de diclofenaco** (n=57) en el dolor musculoesquelético agudo de miembro inferior. La administración del antiinflamatorio se realizó inmediatamente después del triage y el dolor se determinó en el momento basal y cada 15 minutos durante la primera hora mediante un cuestionario verbal de 11 puntos con una escala entre 0 y 10 inclusive, equivalente a la VAS estándar. En el triage se excluyeron aquellos pacientes con una puntuación en la escala de dolor < 3 y aquellos en los que se consideraba que, por la intensidad del dolor, requerían analgesia con opiáceos. Los grupos fueron similares en edad, sexo, localización y tipo de daño, y puntuación inicial en la escala de dolor. Sólo 8 pacientes demandaron más analgesia (5 en el grupo del diclofenaco y 3 en el grupo de dexketoprofeno; p=0,32). Se calcularon los odds ratios del tiempo necesario para que la puntuación en la escala de dolor decreciese en al menos un punto y del tiempo necesario para que decreciese en al menos 2 puntos, obteniéndose mejores resultados en el grupo del dexketoprofeno.

Nivel de dolor

| Medicamento | Basal | 15 minutos | 30 minutos | 45 minutos | 60 minutos |
|---------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Diclofenaco | 6.33 (6.01-6.66) | 6.18 (5.85-6.50) | 5.68 (5.34-6.03) | 5.40 (5.02-5.78) | 5.29 (4.88-5.70) |
| Dexketoprofen | 6.35 (5.99-6.72) | 5.65 (5.99-6.72) | 4.98 (4.57-5.40) | 4.51 (4.07-4.95) | 4.46 (3.98-4.93) |
| Diferencia | -0.02 (0.51-0.47) | 0.53 (0.03-1.09) | 0.70 (0.16-1.24) | 0.89 (0.32-1.47) | 0.83 (0.21-1.45) |
| Significación | P=0.58 | P=0.026 | P=0.009 | P=0.002 | P=0.008 |

Proporción de pacientes en los que se redujo el dolor en al menos 1 punto

| Medicamento | 15 minutos | 30 minutos | 45 minutos | 60 minutos |
|---------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Diclofenaco | 0.21 | 0.51 | 0.65 | 0.68 |
| Dexketoprofen | 0.42 | 0.78 | 0.89 | 0.92 |
| Significación | P=0.015 | P=0.001 | P=0.001 | P<0.001 |
| Odds ratio | 2.66 | 3.52 | 4.48 | 5.54 |

Proporción de pacientes en los que se redujo el dolor en al menos 2 puntos

| Medicamento | 15 minutos | 30 minutos | 45 minutos | 60 minutos |
|---------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Diclofenaco | 0.04 | 0.16 | 0.19 | 0.26 |
| Dexketoprofen | 0.20 | 0.41 | 0.55 | 0.77 |
| Significación | P=0.005 | P=0.001 | P<0.001 | P<0.001 |
| Odds ratio | 6.88 | 3.79 | 5.19 | 5.87 |

Concluyen que el dexketoprofeno ejerce su acción analgésica con mayor rapidez en comparación con el diclofenaco, lo cual puede atribuirse a una mayor velocidad de absorción de la base trometamol. Aunque la eficacia analgésica fue mayor en el grupo del dexketoprofeno, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Metscher B et al (Fortschr Medig. 2001 –abstract-) compararon la eficacia y seguridad del **dexkeoprofeno trometamol** y el **tramadol** en el lumbago agudo mediante un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego, en el que fueron incluidos 192 pacientes con un dolor inicial de al menos 50 mm en la escala visual analógica (VAS, 100 mm). Se les administró aleatoriamente, durante 7 días, 50 mg/8 h de tramadol (n=95) o 25 mg/8 h de dexketoprofeno (n=97), y se les permitió tomar paracetamol como medicación de rescate. A partir del cuarto día el dolor descendió significativamente (p=0,044) en el grupo del dexketoprofeno en comparación con el grupo del tramadol. Se observó una diferencia en la disminución del dolor nocturno entre ambas terapias del 22,9%. Los pacientes del grupo del dexketoprofeno requirieron paracetamol como rescate sólo durante el primer día, mientras que los del grupo del tramadol durante los tres primeros días. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,011). Además el grupo del dexketoprofeno experimentó un menor número de efectos adversos (con una imputabilidad al menos de posible), estadísticamente significativo (p=0,026).

Capriati A et al (10th World Congress On Pain, 2002) evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, de no-inferioridad, la eficacia de **dexketoprofeno 50 mg IV** (n=183) en comparación con **diclofenaco 75 mg IM** (n=187), ambos cada 12 horas y durante 2 días en dolor lumbar agudo de intensidad moderada a severa. Los resultados de la variable principal $SAPID_{0-6h}$ (suma de las diferencias de intensidad de dolor en las primeras 6 horas) fueron similares en ambos grupos (295,6 vs 284,2) como también la diferencia máxima de intensidad del dolor (31,9 vs 30,5) y el tiempo en alcanzarla (3,6 vs 3,7).

CÓLICO RENAL

Sánchez Carpena J et al (Clin Drug Invest. 2003) compararon la eficacia analgésica y la seguridad de una **dosis única en bolo intravenoso de dexketoprofeno** (DKP 25 y 50 mg) con una **infusión de 2g de metamizol** (15 min de infusión), continuando posteriormente con la medicación por vía oral (25 mg/8 h de dexketoprofeno o 575 mg/8 h de dipirona) en el dolor de moderado a severo del cólico renal en un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos. Se determinó la intensidad del dolor y alivio del mismo en el momento basal (antes de la administración parenteral), a las 6 horas desde la administración parenteral y a las 2

y 6-8 horas tras cada administración oral. Los pacientes que participaron en el estudio tenían edades comprendidas entre 18 y 70 años y una puntuación ≥ 40 mm en la escala análoga visual del dolor (VAS). Finalizaron el estudio un total de 308 pacientes (dexketoprofeno 25 mg, n=112; dexketoprofeno 50 mg, n=113; dipirona 2 g, n=108) con características comparables en el momento inicial del estudio.

Las variables de eficacia principales fueron **SPID** (la suma de las diferencias relativas al nivel basal de la intensidad del dolor calculada como la suma ponderada de las diferencias de la intensidad del dolor a los 15, 30, 45 min, 1, 2, 4 y 6 h de la administración utilizando una escala verbal categórica de dolor), **SAPID** (lo mismo que el SPID pero utilizando una escala visual analógica del dolor), y **TOTPAR** (puntuación total de alivio del dolor estimada como la suma ponderada de la puntuación de alivio del dolor obtenida en la correspondiente escala verbal categórica de dolor en el intervalo de 15 min a 6 h después de la administración). Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró como clínicamente significativa una diferencia de 2 unidades en el SPID. Las variables secundarias fueron: máxima diferencia de intensidad dolorosa (PID_{max}), máximo alivio del dolor (PAR_{max}), tiempos transcurridos hasta conseguir el PID_{max} y el PAR_{max} , número de pacientes que consiguieron el $PAR_{50\%}$ y media de tiempo transcurrido hasta obtener el $PAR_{50\%}$, duración de la analgesia, número de pacientes que requirieron medicación de rescate y tiempo hasta el rescate, y evaluación global de la eficacia analgésica realizada por el paciente.

No se observó una relación dosis-efecto en los grupos de DKP. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en ninguna de las variables principales del estudio. En las variables secundarias, las diferencias de intensidad del dolor durante la primera hora de tratamiento fueron superiores para los dos grupos de DKP en comparación con el grupo que recibió metamizol, pero únicamente fueron estadísticamente significativas a los 15 y 30 minutos. El tiempo hasta la obtención del $PAR_{50\%}$ (disminución del dolor $\geq 50\%$) fue significativamente inferior para los dos grupos de DKP en comparación con metamizol (15 min vs. 30 min -p=0.007-). Tampoco se observaron diferencias en efectos adversos excepto reacciones en punto de inyección.

| Resultados | | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--|--|------------|
| Variable evaluada en el estudio | DKP 25 mg N = 104 | DKP 50 mg N = 101 | Metamizol 2g N = 97 | Diferencia de medias entre DKP 25mg y Metamizol | Diferencia de medias entre DKP 50mg y Metamizol | p** |
| Resultado principal* | | | | | | |
| - SPID media (sd) | 8.3 (6) | 8.7 (6.4) | 8.1 (6) | 0.2 (-1.5 a 1.9) | 0.6 (-1.1 a 2.3) | Ns |
| - SAPID media (sd) | 252.6 (182.7) | 258.9 (185.1) | 244.5 (168.4) | 8.1 (-41 a 57) | 0.9 (-1.4 a 3.2) | Ns |
| - TOTPAR media (sd) | 14.4 (8.2) | 15.1 (8.5) | 14.2 (8.2) | 0.2 (-2.1 a 2.5) | | Ns |

** para DKP 25mg vs Metamizol y para DKP 50mg vs Metamizol

La incidencia y tipo de efectos adversos fueron similares en los tres grupos, salvo en la incidencia de los efectos en el punto de inyección, que aunque la diferencia no fue significativa, se observó una frecuencia mayor en el grupo de metamizol. Estos efectos locales fueron clasificados con una intensidad de media a moderada y se resolvieron espontáneamente en un corto período de tiempo.

Los autores concluyeron que la administración de 50 mg de dexketoprofeno en bolo iv tiene un efecto analgésico similar y mejor perfil de seguridad que la infusión de 2 g de metamizol. Dexketoprofeno mostró un efecto analgésico más rápido que metamizol (15 min vs 30 min), por lo que podría ser considerado una alternativa en el tratamiento del dolor agudo severo, especialmente cuando se requiere un efecto analgésico rápido como es el caso del cólico renal.

Los mismos autores evaluaron la continuación de tratamiento por vía oral (**Sánchez-Carpena J et al, Annual Scientific Meeting Pain Society, 2003**). Se evaluó la eficacia analgésica de **dexketoprofeno IV bolus** de 25 mg (n=101) y 50 mg (n=104) seguido de 25 mg/8h de **dexketoprofeno oral** (3 dosis) comparado con una dosis de **2 g de metamizol en perfusión IV** de 15 minutos (n=103) seguida de **metamizol oral 575 mg /8h**.

En los pacientes en los que se valoró la continuación del tratamiento por vía oral no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, valorando la intensidad del dolor con las escalas VAS y verbal, aunque los valores fueron superiores para metamizol. Únicamente en los pacientes con VAS > 30 mm la media de intensidad dolorosa fue superior y estadísticamente significativa para los pacientes tratados con metamizol 575 mg respecto a los tratados con

dexketoprofeno 25 mg.

Debré F et al (10th World Congress On Pain, 2002) evaluaron en un ensayo de no inferioridad la eficacia analgésica en el tratamiento del cólico renal de **dexketoprofeno 50 mg IV cada 12 horas** (n=93) en comparación con **ketoprofeno 100 mg IV cada 12 horas** (n=100), ambos en infusión de 30 minutos. Los dos fármacos fueron equivalentes en lo que se refiere a diferencias de intensidad del dolor con el tiempo (SAPID_{0,25-6h} 363 frente a 371 en el caso del ketoprofeno).

DOLOR POSTOPERATORIO

Hanna MH et al (Br J Clin Pharmacol. 2003) compararon la reducción en las necesidades de morfina tras la administración de dos dosis intramusculares, separadas entre sí 12 horas, de 50 mg de dexketoprofeno, 100 mg de ketoprofeno o placebo tras cirugía ortopédica. Al finalizar la operación, y tras estabilizar el dolor, se les colocó a los pacientes una bomba PCA de control de analgesia con morfina para 24 horas. La cantidad de morfina utilizada fue de 39 mg en el grupo del dexketoprofeno, 45 mg en el grupo del ketoprofeno y de 64 mg en el grupo placebo. La reducción en la necesidad de morfina fue de aproximadamente un tercio entre los grupos en los que se administró principio activo y el grupo placebo (-25 mg y -23 mg), siendo esta reducción estadísticamente significativa (p=0.003; 95% CI -35,-14). La intensidad de dolor más baja se observó en el grupo del dexketoprofeno.

Concluyeron que la administración intramuscular de 50 mg de dexketoprofeno tiene una buena eficacia analgésica y reduce las necesidades de morfina tras cirugía ortopédica.

Jackson ID et al (Br J Anaesth. 2004 –abstract-) compararon en un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo (n=41) la eficacia del **dexketoprofeno 25 mg** (n=42) frente al **rofecoxib 50 mg** (n=37) en la cirugía dental (extracción del tercer molar). Se monitorizó la intensidad del dolor utilizando la escala analógica visual del dolor (VAS) y las escalas de puntuación verbal (VRS). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de fármaco (sí entre éstos y el grupo control) pero en el grupo del dexketoprofeno hubo más pacientes que requirieron analgesia de rescate (35 de 42 frente a 15 de 37).

Ambos medicamentos fueron bien tolerados y los efectos adversos descritos fueron de intensidad media a moderada.

Concluyeron que ambos medicamentos son efectivos en el dolor agudo utilizando un modelo de dolor dental y bien tolerados, pero con rofecoxib se produce una mayor duración de acción tras la administración de una dosis única.

Zippel H et al (10th World Congress On Pain, 2002) evaluó la eficacia analgésica y el inicio de la acción analgésica de **dexketoprofeno 50 mg IV** frente a **ketoprofeno 100 mg IV**, con morfina o paracetamol de rescate, en pacientes sometidos a prótesis de cadera (70%) o de rodilla (30%). Dexketoprofeno presentó una eficacia analgésica equivalente a ketoprofeno en lo que respecta a la variable principal SAPID_{0-8h} (suma de las diferencias de intensidad de dolor en las primeras 8 horas). El tiempo transcurrido hasta obtener la máxima diferencia de intensidad del dolor, PID_{max}, fueron ligeramente inferiores para el grupo del dexketoprofeno, pero las diferencias no fueron significativas.

Miralles F et al (10th World Congress On Pain, 2002) evaluó la eficacia analgésica de 25 mg (n=74) y 50 mg (n=71) de **dexketoprofeno IM** cada 8 horas (total 2 dosis) frente a 75 mg de **diclofenaco** (n=68) cada 8 horas (total 2 dosis) en mujeres sometidas a cirugía abdominal ginecológica (histerectomía y/o anexectomía o mioma uterino). Este estudio se controló con un grupo placebo (n=71) que recibió morfina IV, al igual que los otros grupos que recibieron morfina de rescate. Los grupos dexketoprofeno 50 mg y diclofenaco 75 mg requirieron una media de un 45% menos de morfina que el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre la dosis de morfina requerida por los grupos dexketoprofeno 25 mg y placebo. El resto de parámetros de eficacia evaluados mostraron valores significativamente superiores en los grupos dexketoprofeno 50 mg y diclofenaco 75 mg respecto al grupo placebo.

Peat S et al (10th World Congress On Pain, 2002) evaluó la eficacia analgésica de dos dosis separadas 6 horas de **dexketoprofeno 50 mg IV** versus **tramadol 100 mg en bolus**, con PCA de morfina de rescate, en pacientes sometidos a prótesis de cadera (80%) o de rodilla (20%). Este estudio se controló con un grupo placebo que recibió PCA de morfina IV. El consumo

horario de morfina fue similar en los dos grupos activos, y en ambos casos significativamente inferior al consumo en el grupo placebo (reducción media de 0,5 mg/h). A lo largo de les 12 horas que duró el estudio la reducción en el consumo total de morfina en los grupos activos fue de 9 mg (aproximadamente un tercio) en comparación con el grupo placebo, pero sin diferencias significativas entre dexketoprofeno y tramadol.

DOLOR CÁNCER ÓSEO

Rodriguez MJ et al (Pain. 2003) estudiaron la efectividad y seguridad de **dexketoprofeno 25 mg/6 horas** frente a **ketorolaco 10 mg/6 h** en 115 pacientes con cáncer óseo incluidos en un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y paralelo. Los criterios de inclusión eran: edad superior a 18 años; diagnóstico de metástasis óseas; dolor óseo durante los últimos 10 días; estado mental adecuado para completar los test de eficacia y tolerabilidad; y una puntuación de Karnofsky (índice de la calidad de vida) superior a 40 mm y de "Pain Rating Index" superior a 10. La intensidad del dolor fue evaluada de acuerdo a la escala visual analógica (VAS), correspondiéndose una puntuación de 0 con ausencia de dolor y una puntuación de 100 con "el mayor dolor imaginable" y al "Pain Rating Index" (basado en un cuestionario que se le facilita al paciente para que puntúe la intensidad del dolor, frecuencia, necesidad de analgésicos, incapacidad debida al dolor e insomnio. La puntuación máxima que se puede alcanzar es de 20 puntos). Fueron excluidos del estudio los pacientes que requirieron como rescate más de 1 g de paracetamol y 60 mg de codeína diarios. Los datos de eficacia se recogieron los días 0, 3 y 7 y la información sobre los efectos adversos se obtuvo al final del estudio mediante una encuesta espontánea a los diferentes pacientes en su última visita.

Evaluación de la eficacia analgésica

| Variable | Dexketoprofeno 25 mg/6 h | Ketorolaco 10 mg/6 h | P |
|---|--------------------------|----------------------|------|
| Intensidad del dolor según escala VAS (mm) | | | |
| Día 0 | 69±15 | 75±16 | NS |
| Día 3 | 75±22 | 43±28 | NS |
| Día 7 | 32±24 | 40±30 | NS |
| Pain rating index | | | |
| Día 0 | 12.3±1.5 | 12.7±1.3 | NS |
| Día 3 | 8.7±2.0 | 10.0±2.8 | NS |
| Día 7 | 8.5±2.3 | 9.7±2.9 | 0.04 |
| Diferencia en la intensidad del dolor ≥20 mm en VAS entre día 0 y 7 (n, %) | | | |
| | 42(75) | 37(65) | NS |
| Intensidad del dolor <30 mm en VAS en día 7 (n, %) | | | |
| | 31(55) | 27(47) | NS |
| Puntuación de Karnofsky | | | |
| Día 0 | 69±11 | 72±11 | NS |
| Día 7 | 71±16 | 74±12 | NS |

Evaluación de la seguridad N(%), número de efecto adverso (N/nº de pacientes de cada grupo)

| Órgano o sistema | Dexketoprofeno | Ketorolaco |
|---|----------------|------------|
| Sistema gastrointestinal | 8 (12) | 12 (21) |
| ▪ Constipación | 3 (5) | 2 (3) |
| ▪ Diarrea | 0 (0) | 2 (3) |
| ▪ Náusea/vómitos | 2 (3) | 4 (7) |
| ▪ Hemorragia gastrointestinal | 0 (0) | 1 (2) |
| ▪ Otros | 3 (5) | 3 (5) |
| Hígado y sistema biliar | 2 (3) | 4 (7) |
| Sistema nervioso | 1 (2) | 0 (0) |
| Piel | 0 (0) | 1 (2) |
| Otros | 1 (2) | 2 (3) |
| Total de pacientes que relataron efectos adversos | 12 | 19 |

Concluyeron que dosis de 25 mg/6 h de dexketoprofeno oral era una buena alternativa analgésica en el tratamiento del dolor originado por las metástasis óseas, comparable a 10 mg/6 h de ketorolaco y con un mejor perfil de seguridad.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con la administración parenteral de dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos fueron (Frecuentes: 1-10 %; Poco frecuentes: 0,1-1 %):

- Generales y alteraciones en el lugar de inyección: dolor en el lugar de inyección (frecuente); pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia (poco frecuentes).
- Sistema Nervioso: cefalea, mareo, somnolencia, visión borrosa (poco frecuentes).
- Gastrointestinal: náuseas, vómitos (frecuentes); dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca (poco frecuentes).
- Psiquiátricas: insomnio (poco frecuente).
- Piel y tejido subcutáneo: dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada (poco frecuentes).
- Sangre: anemia (poco frecuente).
- Vasculares: hipotensión, sofoco (poco frecuentes).

Las siguientes reacciones adversas podrían presentarse ya que se han observado para otros antiinflamatorios no esteroideos y pueden estar asociadas a los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas: 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).

PERFIL DE SEGURIDAD

Laporte JR et al (Drug Saf. 2004 –abstract-) realizaron un estudio multicéntrico en el que estimaron el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociada al uso de AINES. Incluyeron en el estudio a 2813 pacientes con HDA y a 7193 como grupo control. La incidencia que observaron de HDA fue de 401.4 por millón de habitantes mayores de 18 años. El 38% de los casos fueron atribuidos al empleo de AINES, con un riesgo dosis dependiente.

| AINE | Riesgo asociado | Intervalo de confianza 95% |
|----------------|-----------------|----------------------------|
| Ketorolaco | 24.7 | 8.0 - 77.0 |
| Rofecoxib | 7.2 | 2.3 – 23.0 |
| Meloxicam | 5.7 | 2.2 – 15.0 |
| Dexketoprofeno | 4.9 | 1.7 – 13.9 |
| Minesulida | 3.2 | 1.9 – 5.6 |
| Aceclofenaco | 1.4 | 0.6 – 3.3 |
| Celecoxib | 0.3 | 0.03 – 4.1 |

Los resultados que obtuvieron no confirman que una mayor selectividad por la COX-2 confiera un menor riesgo de HDA.

En mayo del 2004 el Instituto Catalán de Farmacología publicó en uno de sus boletines un estudio sobre AINES y hemorragia digestiva, encontrándose el ensayo clínico anterior de Laporte JR entre su bibliografía. Las conclusiones que recoge son:

- La HDA es un efecto adverso grave y frecuente de los AINE. En Cataluña, unos 1000 casos son atribuibles al uso de los mismos.
- Para los usuarios de AINE, el riesgo depende sobre todo del fármaco y de su dosis, así como de la edad del paciente, el antecedente de úlcera péptica y/o de HDA y el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios.
- Confirma los riesgos elevados ya conocidos asociados a ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico, e indica que incluso a dosis

bajas estos fármacos se asocian a riesgos elevados de HDA.

- El aceclofenaco, ibuprofeno y diclofenaco a dosis bajas se asocian a riesgos modestos, y nimesulida, dexketoprofeno, meloxicam y rofecoxib a riesgos intermedios.
- Los resultados no confirman la hipótesis de que una mayor selectividad sobre la COX-2 se asocie a una mejor seguridad gastrointestinal.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad (incluidos ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, urticaria, edema angioneurótico) al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE.

Pacientes con hemorragia gastrointestinal u otros trastornos hemorrágicos o de la coagulación.

Historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma bronquial, insuficiencia cardíaca grave no controlada, insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática grave.

En la administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

PRECAUCIONES

- Pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal.

- Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos, se debe tener precaución en insuficiencia renal, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos. 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.

- Infección: este medicamento puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINES.

- El uso concomitante de dexketoprofeno y dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular durante el período 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.

- Pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

7. AREA ECONÓMICA

8.1 Coste del tratamiento/día.

| | Enantyum® 50 mg amp (Dexketoprofeno) | Droal® 30 mg amp (Ketorolaco) | Adolonta®100 mg amp (Adolonta) | Nolotil® 2 g amp (Metamizol) | Voltaren® 75 mg amp (Diclofenaco) | Perfalgan® 1 g vial (Paracetamol) |
|----------------|--|--|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Posología | 25 mg/8 h Dosis máx 75 mg/día. Duración máx tratamiento parenteral: 2 días | 30 mg/8 h Dosis máx 90 mg/día (ancianos: 60 mg/día) Duración máx tratamiento parenteral: 2 días | 100 mg/6-8 h Dosis máx 400 mg/día | 2 g/8 h Dosis máx: 4 g/día | 75 mg/24 h Dosis máx 150 mg/día. Duración máx tratamiento parenteral: 2 días | 1 g/6-8 h Dosis máx 4 g/día |
| Coste/amp-vial | 0,954 € | 0,96 € | 0,583 € | 0,077 € | 0,26 € | 1,94 € |
| Coste/día | 2,86 € | 2,88 € | 1,75-2,33 € | 0,23 € | 0,26 € | 5,82-7,76 € |

| | Enantyum® 25 mg comp (Dexketoprofeno) | Droal® 10 mg comp (Ketorolaco) | Adolonta® 50 mg caps (Tramadol) | Metamizol® 575 mg caps (Metamizol) | Diclofenaco® 50 mg comp (Diclofenaco) | Paracetamol® 500 mg comp (Paracetamol) |
|-----------------|--|--|--|---|--|---|
| Posología | 25 mg/8 h Dosis máx 75 mg/día. Duración máx tratamiento oral: 5 días | 30 mg/8 h. Dosis máx 40 mg/día Duración máx tratamiento oral: 7 días | 50 mg/6-8 h Dosis máx 400 mg/día | 575mg/6-8h Dosis máx: 6 g/día | 50 mg/8-12 h Dosis máx 200 mg/día | 500 mg/4-6 h Dosis máx 4 g/día |
| Coste/comp-caps | 0,216 € | 0,252 € | 0,11 € | 0,072 € | 0,06 € | 0,02 |
| Coste/día | 0,648 € | 0,756 € | 0,33-0,44 € | 0,22-0,29 € | 0,12-0,18 € | 0,08-0,12 € |

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Dexketoprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico que inhibe de manera inespecífica las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2).

Está autorizado en el dolor agudo o dolor postoperatorio de moderado a intenso.

La administración parenteral debe limitarse al período sintomático agudo, recomendándose no superar los dos días.

Puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, a las mismas dosis recomendadas, ya que actúan por dos mecanismos diferentes, complementándose su acción analgésica. Diferentes estudios demuestran una disminución en las necesidades de analgésicos centrales para tratar el dolor postoperatorio cuando se combinan con dexketoprofeno (significación estadística).

Se ha evaluado su eficacia en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y cirugía ginecológica/abdominal, así como en el dolor musculoesquelético (modelo de dolor lumbar agudo) y cólico renal, comparando su eficacia analgésica y seguridad frente a diclofenaco, tramadol, dipirona y ketorolaco. La eficacia de Dexketoprofeno parenteral en los escasos ensayos clínicos disponibles ha resultado similar a la de otros AINEs de los que se dispone de una mayor experiencia de uso como es el caso de diclofenaco, metamizol o tramadol, tanto en dolor postoperatorio como en dolor cólico.

No están disponibles ensayos clínicos comparativos frente a ketorolaco en dolor postoperatorio, evaluándose únicamente su eficacia comparativa por vía oral en pacientes con cáncer óseo, mostrando dexketoprofeno 25 mg/8 h una eficacia comparable a 10 mg/6 h de ketorolaco, con un mejor perfil de seguridad.

Los problemas potenciales que pueden limitar los resultados de estos estudios son la parte subjetiva de las escalas de puntuación verbal y la falta de estudios de mayor duración para evaluar comparativamente los efectos adversos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20. (–abstract–)
- 2.- Antiinflamatorios no esteroides y hemorragia digestiva. *Butlletí groc* 2004;17(3):9-11. Fundació Institut Català de Farmacología.
- 3.- Jackson ID et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth.* 2004 May;92(5):675-80. (–abstract–)
- 4.- Leman et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J.* 2003 Nov;20(6):511-3.
- 5.- Hanna MH et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Feb;55(2):126-33.
- 6.- Sánchez-Carpena J et al. Comparison of Dexketoprofen trometamol and dipyrone in treatment of renal colic. *Clin Drug Invest* 2003;23(3):139-152.
- 7.- Rodríguez MJ et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally

administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. Pain. 2003 Jul;104(1-2):103-110.

8.- Metscher B et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig. 2001 Jan11;118(4):147-51. (-abstract-)

9.- Zippel H, Artigas R, Bertolotti M, et al. Safety and efficacy of repeated doses of dexketoprofen trometamol I.V. in the management of post-orthopaedic surgical pain. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 944-P21.

10.- Peat S, Paredes I, Bertolotti M, et al. Dexketoprofen trometamol versus tramadol in the relief of pain following major orthopaedic surgery. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 945-P215.

11.- Miralles F, Zapata A, Mas M, et al. Morphine sparing effect of dexketoprofen trometamol when used in the treatment of postoperative pain after major abdominal surgery. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 952-P222.

12.- Debré F, Zapata A, Bertolotti M, et al. The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol I.V. in renal colic: a double blind, randomised, active, controlled trial versus ketoprofen. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 1590-P138.

13.- Sánchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, García I, et al. Intravenous dexketoprofen versus dypirone followed by an oral treatment in acute renal colic. The Pain Society (The British Chapter of IASP). Annual Scientific Meeting. April 1-4, 2003. Glasgow . P24.

14.- Capriati A, Mas M, Bertolotti M, et al. Dexketoprofen trometamol I.M. injection in acute low back pain. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 112-P108.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: Marzo 2007

Fecha de notificación: 23/03/2007

“Decisión adoptada por la CFyT”: Inclusión de Enantyum® (Dexketoprofeno trometamol) en sustitución de la especialidad DROAL® (Ketorolaco trometamol).

Este cambio en la Guía Farmacoterapéutica está motivado por la información proporcionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que en una de sus últimas alertas indicaba que:

- **el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es superior con el uso de ketorolaco en comparación a otros AINEs.**
- **el uso fuera de las condiciones autorizadas está muy extendido en España, siendo el incremento de riesgo en estos casos especialmente importante.**