Vinos & Libros

Las variedades de uva nobles

Se llama «variedades de uva nobles» a aquellas que pueden encontrarse en todo el mundo por su capacidad de adaptación a las diferentes regiones, climas o suelos, y que gracias a ello han alcanzado fama mundial y se han extendido por las principales regiones productoras del mundo.

Las cepas consideradas nobles adquieren esta condición por su resistencia ante condiciones climatológicas adversas y su fácil adaptación a los diferentes terrenos. Son uvas con capacidad de envejecer cuando las condiciones de almacenamiento son idóneas.

Las variedades nobles producen vinos monovarietales de calidad, es decir, vinos elaborados al cien por cien con ese determinado tipo de uva. Todo ello ha propiciado que estas variedades se hayan extendido por todo el mundo, frente a otras mucho más localizadas en sus zonas de producción tradicionales.

Entre las variedades nobles blancas encontramos sauvignon blanc, chardonnay, semillón, pinot gris, chenin blanc, viognier, moscatel, gewürztraminer y riesling, y entre las tintas pinot noir, garnacha, merlot, sangiovese, nebbiolo, tempranillo, cabernet sauvignon, syrah y malbec.

La reina de las uvas blancas es la chardonnay, la más plantada a escala mundial gracias a su adaptabilidad a cualquier clima y a los tipos de vinos que puede dar. Chenin blanc procede del valle del Loira, en Francia, y es muy versátil ya que produce vinos secos, de postre, espumosos y para el brandy. La gewürztraminer, originaria del norte de Italia, se presta a vinos completamente secos, semidulces y de postre. La reina de las uvas tintas es la cabernet sauvignon, pues es la más versátil. La merlot es buenísima para elaborar vinos monovarietales o para emplearse como uva de mezcla para todo tipo de vinos. El tempranillo es la uva más popular en España, ya que es su tierra natal. La syrah es muy versátil también y es la reina de los climas cálidos, mientras que la pinot noir lo es en regiones de clima templado y fresco.

Pep Bransuela
Farmacéutico y enólogo

Ses nines Selecció 07/9 2015

D.O. Binissalem
Precio: 17,90 €

En la bodega familiar Tianna Negre de Mallorca dejan claro que el trabajo bien hecho y el amor por el producto se transmiten en la copa. Con variedades manto negro, syrah, callet y merlot, este vino es una delicia. Es un vino sublime, con notas balsámicas, frutos rojos en licor y mermelada. Muy marcado en boca, largo e intenso, con notas suaves de torrefacción, caramelo y café. El perfecto aliado de un buen estofado o un *roast beef*.

La Vía Augusta en bicicleta. De Cádiz a los Pirineos

José Ignacio Idígora
Sevilla, 2019

La Vía Augusta era la calzada romana que unía las ciudades de Roma y Cádiz en la época de dominación romana del Mediterráneo. Esta guía, escrita por el farmacéutico José Ignacio Idígora, se centra en la parte ibérica, el tramo que une Cádiz con la cordillera pirenaica, y propone un recorrido histórico (en bicicleta) a lo largo de España o, mejor dicho, de Hispania. Con un total de 1.686 kilómetros entre Cádiz y la frontera pirenaica, la ruta se ha dividido en 30 etapas que incluyen mapas, perfiles de desnivel, distancias parciales y dificultad del recorrido, aunque el autor recomienda la utilización de dispositivos GPS.

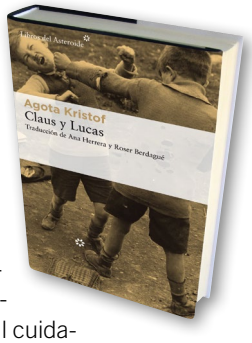
La sección «el viajero en la calzada» es el eje de la guía. En ella, a la vez que se describe el itinerario que se seguirá en cada etapa, se aporta información tanto de los valores paisajísticos y naturalísticos como del patrimonio arquitectónico y monumental (siempre con un mayor énfasis en los de época romana).

La obra se complementa con una sección práctica de direcciones útiles para el viaje: alojamientos y bares/restaurantes, así como algunas visitas recomendables. Un apartado muy especial es el dedicado a los buenos vinos que se elaboran en el entorno que rodea el trazado de la ruta: «Vinos de Hispania».

viaaugustaenbicicleta.jimdofree.com

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Claus y Lucas



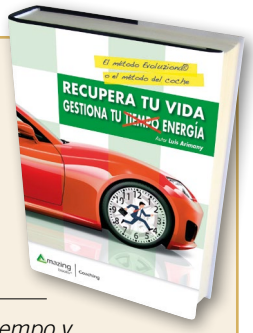
Agota Kristof
Libros del Asteroide
Barcelona, 2019

En un país en guerra ocupado por un ejército extranjero, dos hermanos, Claus y Lucas, han sido abandonados por su familia y puestos al cuidado de su abuela, a la que sus vecinos llaman La Bruja. La barbarie del convulso mundo en el que viven los lleva a emular la crueldad que ven en él. De una inteligencia superior, serán capaces de utilizar cualquier recurso para sobrevivir, pero una vez asegurada su supervivencia intentarán poner remedio a muchas de las dramáticas situaciones que los rodean. Los distintos caminos que terminan eligiendo al final de la guerra marcarán sus vidas para siempre.

Formado por las novelas *El gran cuaderno*, *La prueba* y *La tercera mentira*, la trilogía *Claus y Lucas* es un retrato poliédrico de la complejidad humana, un libro sobre los horrores de la guerra y los totalitarismos basado en las vivencias infantiles de su autora.

www.librosdelasteroide.com/-claus-y-lucas

Recupera tu vida: gestiona tu tiempo y energía



Luis Arimany
Amazing books
Zaragoza, 2019

Recupera tu vida: gestiona tu tiempo y energía es el primer libro de Luis Arimany, CEO de Evolufarma, en el que trabaja dos conceptos hasta ahora separados: la gestión del tiempo y de la vida. El resultado es una metodología que busca ayudar al lector a conseguir todo lo que quiera alcanzar, pero sin olvidar lo más importante: ser feliz y disfrutar.

La gestión del tiempo que propone el autor se hace desde una perspectiva holística, advirtiendo de que las dos piezas del rompecabezas (el Yin y el Yang) deben coexistir si se quiere conseguir la realización plena.

El libro, disponible en formato físico y digital, tiene una continuación *on line* en www.luisarimany.com, web del autor donde el lector podrá acceder a recursos descargables que se nombran a lo largo de la obra.

http://bit.ly/libro-arimany

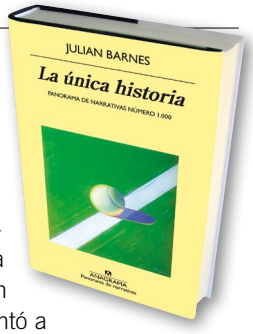
Los que duermen

Juan Gómez Bárcena
Editorial Sexto Piso
Madrid, 2019

Una recóndita ciénaga de Germania, donde los cuerpos de cientos de prisioneros sacrificados a los dioses emergen a la superficie siglos más tarde, devolviendo al presente el enigma de su existencia. Un reino remoto donde los mercaderes comercian con palabras. Un Aquiles cobarde que abandona Troya para disfrutar la vida que los dioses no quieren dejarle vivir. Un simulacro de campo de concentración construido por Hitler para burlar las inspecciones de la Cruz Roja Internacional. Una comunidad de robots abandonada que sigue anhelando el regreso de sus creadores... Quince relatos que forman una constelación sorprendente, en las orillas del tiempo: profecías y destinos subvertidos, ficciones tan fabuladas que igualan en valor a la verdad. Una colección de relatos que nos transportan a mundos distantes y que, sin embargo, conectan entre sí, oscilando entre el presente, el pasado y el futuro. *Los que duermen* nos revela a un autor de un genio narrativo preciso, contundente y asombroso.

www.sextopiso.es/esp/item/432/4/los-que-duermen

La única historia



Julian Barnes
Editorial Anagrama
Barcelona, 2019

En la década de 1960, cuando tenía diecinueve años y regresó de la universidad para pasar el verano en casa de sus padres, Paul se apuntó a un club de tenis en el que conoció a Susan Macleod, de cuarenta y ocho años, casada no muy felizmente y con dos hijas ya mayores. Entre ese joven inexperto en asuntos de amor y sexo y esa mujer madura, ingeniosa, inteligente y que bebe más de la cuenta se inicia una relación que marcará a Paul el resto de su vida.

Ahora, muchos años después, él evoca esa aventura juvenil, se confronta con una experiencia que fue crucial e indeleble y rememora los momentos felices, pero también los dolorosos, que vinieron después.

Siguiendo la estela de la extraordinaria *El sentido de un final,* con la que ganó el Booker en 2011, Julian Barnes ha escrito otra novela sutil, profunda, demoledora y bellísima sobre los vericuetos del amor y el paso y el poso del tiempo.

www.anagrama-ed.es/libro/panorama-de-narrativas/la-unica-historia/9788433980243/PN_1000

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Enanplus 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: 75 mg de hidrocloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno. Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 33,07 mg de croscarmelosa sódica y 1,83 mg de estearil fumarato sódico. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos recubiertos con película (comprimidos). Enanplus: Comprimidos recubiertos con película, casi blancos o ligeramente amarillos, ovalados, con una ranura en una cara y una "M" inscrita en la otra cara. La dimensión de los comprimidos recubiertos es de 14 mm de longitud y 6 mm de ancho. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloruro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloruro y 75 mg de dexketoprofeno). Enanplus está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4). *Pacientes de edad avanzada:* En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloruro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos con película al día, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Enanplus debe usarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). *Insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos con película de Enanplus) y deberán ser controlados cuidadosamente. No se debe utilizar Enanplus en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). *Insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos con película de Enanplus (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min) (ver sección 4.4). No se debe utilizar Enanplus en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤59 ml/ min) (ver sección 4.3). *Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enanplus en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por ese motivo, no se debe utilizar Enanplus en niños y adolescentes. Forma de administración. Vía oral. Enanplus se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento (ver sección 5.2), por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas. **4.3 Contraindicaciones.** Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos: - Hipersensibilidad al dexketoprofeno, 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, u otros AINE) precipitan 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 úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal. - Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. - Pacientes con dispepsia crónica. - Pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos. - Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. - Pacientes con insuficiencia cardiaca grave. - Pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min). - Pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C). - Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación. - Pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos). No se debe administrar tramadol en los siguientes casos: - Hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - En intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos. - En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días (ver sección 4.5). - En pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento (ver sección 4.4). - Depresión respiratoria grave. Enanplus está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. *Dexketoprofeno.* Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (ver sección 4.5). Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante). **Seguridad gastrointestinal.** Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada. Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal. Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección 4.8). En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5). Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento. Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, 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. **Seguridad hepática.** Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento. **Seguridad cardiovascular y cerebrovascular.** Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco. 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) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno. Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección 4.5). **Reacciones cutáneas.** Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. **Pacientes de edad avanzada.** Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección 4.2). **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. 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 dexketoprofeno. 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). 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 ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela. Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Población pediátrica. La seguridad y eficacia de Enanplus en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Enanplus en niños y adolescentes. *Tramadol.* Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada. En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución. Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si se excede considerablemente la dosis recomendada (ver apartado 4.9), ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria. Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales. Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. **Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:** El uso concomitante de Enanplus y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Enanplus con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas (ver sección 4.5). **Metabolismo del CYP2D6.** El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación. **Uso postoperatorio en niños.** En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria. **Niños con deterioro de la función respiratoria.** No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Enanplus. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. *Dexketoprofeno.* 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), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. - Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos. - 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, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos. - Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia (ver sección 4.4). - Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales 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 dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución del su aclaramiento renal.- Hidantoinas (incluyendo fenitoina) 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: 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 combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina 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 de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección 4.4). - 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 población de edad avanzada. - Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia. - Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe 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 tener en cuenta:* - Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. - Ciclosporina y tacrolimus: la 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. - Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). - 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 glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno. - Glucósidos cardiacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos. - Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE 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 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 (aclaración 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. *Tramadol. Asociaciones no recomendadas:* - Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) (ver sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. - Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes. - La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias. *Asociaciones que requieren precaución:* - Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol). - El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal > 38 °C y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. - El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4). *Asociaciones a tener en cuenta:* - La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8). - Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). - La administración previa o simultanea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción. - En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT3 ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio. Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Enanplus. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Enanplus durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. *Dexketoprofeno.* La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

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 mostrado 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). Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a: - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar). - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios. Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a: - 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. *Tramadol.* Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal. Considerando lo anterior, Enanplus está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Lactancia. No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Enanplus en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. *Dexketoprofeno.* Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. *Tramadol.* Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana. Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol. Considerando lo anterior, Enanplus está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Fertilidad. Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno 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 un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los efectos conocidos para los componentes de Enanplus de forma independiente, aplican a la combinación fija de los mismos. *Dexketoprofeno.* La influencia de Enanplus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a la posible aparición de mareos o somnolencia. *Tramadol.* Tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos, incluso si se usa de acuerdo a las instrucciones de uso. Por ese motivo, puede perjudicar las reacciones de los conductores y operarios de máquinas. Esto sucede particularmente en combinación con otras sustancias psicótropas y con alcohol. **4.8 Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Enanplus y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos: Las frecuencias se describen de la siguiente manera: Muy frecuentes: ≥ 1/10. Frecuentes: ≥ 1/100 a <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100. Raras: ≥ 1/10.000 a <1/1000. Muy raras: (< 1/10.000). Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles. *Dexketoprofeno-tramadol.* Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente). *Dexketoprofeno.* Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular). Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y 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 (p. ej. infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4). *Tramadol.* Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes. Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (ver sección 4.5). Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal. Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales (ver sección 4.4 y 4.5). Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia). 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. Síntomas. *Dexketoprofeno.* No se conoce la sintomatología después de una sobredosis de dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnolencia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen dexketoprofeno. *Tramadol.* En caso de sobredosis de tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio. Tratamiento. *Dexketoprofeno.* En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis. *Tramadol.* Mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa. En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de tramadol. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides. Código ATC: N02AJ14. Mecanismo de acción. Dexketoprofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (M01AE). 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. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, las PGG_2 y PGH_2, que dan lugar a las prostaglandinas PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2, así como a la prostaciclina PGI_2 y a los tromboxanos (TxA_2 y TxB_2). 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. Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2. Tramadol hidrocloruro es un analgésico opiaceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides μ-,δ- y κ- con mayor afinidad por los receptores μ. Su actividad como opiáceo es debida a una baja afinidad de unión de los receptores opiaceos μ- con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a receptores μ. En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, tramadol y M1, depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto. Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de tramadol. Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina. Efectos farmacodinámicos. Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico. Eficacia clínica y seguridad. Estudios clínicos realizados en diferentes modelos de dolor nociceptivo de moderado a intenso (incluyendo dolor dental, dolor somático o dolor visceral), demostraron una actividad analgésica eficaz de Enanplus. En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, realizado en 606 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una histerectomía abdominal, con una edad media de 47,6 años (rango de 25 a 73), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente a los componentes de forma individual mediante la suma de los valores de la diferencia de intensidad del dolor durante un intervalo de 8 horas (SPID8) después de la primera dosis de medicación del estudio, siendo evaluada la intensidad del dolor en una escala visual analógica de 100 mm (VAS). Un mayor valor de SPID indica un mayor alivio del dolor. El tramiento con Enanplus resultó en un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), obteniéndose los siguientes resultados: Enanplus (241,8),

CLASIFICACIÓN MedDRA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia		
		ENANPLUS	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia		Muy rara	
	Trombocitopenia		Muy rara	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)		Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico		Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito		Rara	
	Hipoglucemina			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Síncope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	

dexketoprofeno 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3). A las primeras 8 horas tras la administración de Enanplus, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad de dolor (PI-VAS media = 33,6) con una diferencia estadísticamente significativa (p< 0,0001) respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 42.6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 42.9). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT (intención de tratar), en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa (p< 0,0001) entre Enanplus y dexketoprofeno 25 mg (-8,4) y tramadol 100 mg (-5,5), respectivamente. Los pacientes tratados con Enanplus presentaron una menor necesidad de medicación de rescate para el control del dolor (11,8% de los pacientes en comparación con 21,3% (p= 0,0104) y 21,4% (p= 0,0097) bajo tratamiento con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente). Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enanplus en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enanplus sobre dexketoprofeno (-11.0) y tramadol (-9.1), con una diferencia estadísticamente significativa de p< 0,0001. En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en 641 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una artroplasia total de cadera, con una edad media de 61,9 años (rango de 29 a 80), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente los componentes individuales a las 8 horas después de la primera dosis de medicación del estudio (SPID8). El tratamiento con Enanplus resultó en un efecto analgésico significativamente superior que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol); Enanplus (246,9), dexketoprofeno 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). A las primeras 8 horas después de la administración de Enanplus, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media= 26,3) con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001), respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 33,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 33,7). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT, en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001) entre Enanplus y dexketoprofeno 25 mg (-8,1) y tramadol 100 mg (-6,3), respectivamente. La medicación de rescate para controlar el dolor fue requerida por 15,5% de los pacientes tratados con Enanplus, en comparación con un 28,0% (p = 0,0017) y un 25,2% (p = 0,0125) de los pacientes tratados con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente. Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enanplus en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enanplus sobre dexketoprofeno (-10.4) y tramadol (-8.3), con una diferencia estadísticamente significativa de p< 0,0001.

Población pediátrica. La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Enanplus en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del dolor agudo moderado o grave (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas. La administración concomitante de dexketoprofeno y tramadol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos. En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de dexketoprofeno y trometamol se alcanzan en aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

Dexketoprofeno. *Absorción.* Después de la administración oral de dexketoprofeno en humanos, la C_{max} se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos). Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}). *Distribución.* Los valores de la semivida de distribución y de eliminación de dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco. *Biotransformación y eliminación.* Tras la administración de dexketoprofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R-(-) en humanos. La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal.

Tramadol. *Absorción.* Tras la administración oral, se absorbe más del 90% de tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida. La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%. Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta}$= 203±40l). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%. Después de la administración de una dosis oral única de tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de C_{max} de 280 a 208 mcg/L y de T_{max} de 1,6 a 2 horas. *Distribución.* Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1 % y 0,02 % respectivamente de la dosis administrada). *Biotransformación.* La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Unicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol. La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. *Eliminación.* Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 13,3±4,9 h (tramadol) y 18,5±9,4 h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11±3,2 h y 16,9±3 , y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente. *Linealidad/No-Linealidad.* El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Combinación tramadol hidrocloruro-dexketoprofeno. Según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos. La combinación de dexketoprofeno y tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test *in vivo* e *in vitro*. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con tramadol solo. En un estudio de toxicidad crónica en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para dexketoprofeno y 36 mg/kg/día para tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25.10 veces y 1.38 veces la exposición humana a dexketoprofeno y tramadol, respectivamente, a una única dosis clínica de 25 mg de dexketoprofeno y 75 mg de tramadol). No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para dexketoprofeno o tramadol. Dexketoprofeno. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado fue erosiones gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente. La sustancia activa dexketoprofeno trometamol muestra un riesgo medioambiental para las algas. Tramadol. En exploraciones hematológicas, clínico-químicas e histológicas de la administración oral y parenteral repetida de tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en perros durante 12 semanas, no mostraron evidencias de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas, considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción. En ratas, dosis de tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumentó la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo producido en las crías se manifestó en forma de trastornos de osificación y el retraso en la abertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia. En algunos sistemas de estudio in vitro no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios in vivo no mostraron tales efectos. De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico. Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de tramadol hidrocloruro. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** *Núcleo del comprimido:* Celulosa microcristalina; Almidón de maíz pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Estearil fumarato sódico; Sílice coloidal anhidra. *Recubrimiento:* Alcohol polivinílico; Dioxido de titanio; Macrogol/PEG 3350; Talco. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses si el producto está envasado en PA/Aluminio/PVC//Blister de aluminio y PVC/PVDC/Blister de aluminio; 24 meses si el producto está envasado en PVC/PE/PVDC/Blister de aluminio. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos recubiertos con película se presentan en blísters, en tres materiales alternativos: PA/Aluminio/PVC//Blister de aluminio; PVC/PE/PVDC//Blister de aluminio; PVC/PVDC//Blister de aluminio. Enanplus: envases de 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 comprimidos recubiertos con película o multienvases que contienen 500 comprimidos recubiertos con película por envase (5 envases de 100 comprimidos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. 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. E 08918 Badalona (Barcelona) España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. 80.925. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2018. **11. PRESENTACIÓN Y PVP.** Enanplus 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: Envase de 20 comprimidos recubiertos con película, PVPIVA: 7,10€. Envase de 100 comprimidos recubiertos con película, PVPIVA: 24,91€. **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud.

	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamiltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

BIBLIOGRAFÍA:

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016 Feb;17(2):131-57. **2.** McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, Petronis S, Mitkovic M, Bucsi L, Samson L, Zegunis V, Ankin ML, Bertolotti M, Pizà-Vallespir B, Cuadripani S, Contini MP, Nizzardo A. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth.2016;116(2):269-76. **3.** Ficha técnica de Enanplus 75mg/25mg comprimidos. **4.** Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, Torres-Lagares D, Hill CM, García-García A, Coulthard P, Wojtowicz A, Matenko D, Peñarrocha-Diago M, Cuadripani S, Pizà-Vallespir B, Guerrero-Bayón C, Bertolotti M, Contini MP, Scartoni S, Nizzardo A, Capriati A, Maggi CA. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. J Headache Pain.2015;16:541. **5.** Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviete N, Galad J, Hagymasy L, Melka D, Kotarski J, Rechberger T, Fülesdi B, Nizzardo A, Guerrero-Bayón C, Cuadripani S, Pizà-Vallespir B, Bertolotti M. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. BMC Anesthesiol. 2016;16:9.