

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketesse 12,5 mg granulado para solução oral  
Ketesse 25 mg granulado para solução oral

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ketesse 12,5 mg granulado para solução oral:  
Cada saqueta de granulado para solução oral contém 12,5 mg de dexcetoprofeno, (como trometamol de dexcetoprofeno).

Ketesse 25 mg granulado para solução oral  
Cada saqueta de granulado para solução oral contém 25 mg de dexcetoprofeno, (como trometamol de dexcetoprofeno).

Excipientes:

Sacarose com sílica coloidal: 1,25 ou 2,5 g, respetivamente.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para solução oral grânulos de cor amarelo-limão.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da dor aguda de intensidade leve a moderada, como dor músculo-esquelética, dismenorrea, odontalgia.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia  
Adultos

De acordo com a natureza e intensidade da dor, a dose recomendada é, de 12,5 mg cada 4 ou 6 horas, ou 25 mg cada 8 horas. A dose total diária não deve exceder os 75 mg por dia.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4.).

Ketesse não se destina a tratamento prolongado e o tratamento deve ser limitado ao período sintomático.

A administração concomitante com alimentos diminui a velocidade de absorção do fármaco (ver propriedades farmacocinéticas), pelo que no caso de dor aguda,

recomenda-se que a administração seja efetuada, pelo menos, 30 minutos antes das refeições.

#### Idosos

Nos doentes idosos recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mínima (dose total diária 50 mg). A dose pode ser aumentada até à dose recomendada para a maioria dos doentes, após garantia de uma boa tolerância geral. Devido à possibilidade de aparecimento de efeitos adversos (ver secção 4.4), os doentes idosos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Disfunção hepática:

Os doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada devem iniciar o tratamento com doses reduzidas (dose total diária 50 mg) e serem cuidadosamente monitorizados. Ketesse não deve ser administrado a doentes com insuficiência hepática grave.

#### Disfunção renal:

A dose inicial deve ser reduzida para uma dose total diária de 50 mg em doentes com insuficiência renal ligeira. Ketesse não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal moderada a grave.

#### População pediátrica

Ketesse grânulos não foi estudado em crianças e adolescentes. Por isso a segurança e eficácia não foram estabelecidas e o medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

#### Modo de administração

Dissolver todo o conteúdo de uma saqueta num copo de água e agitar bem para ajudar a dissolver. A solução obtida deve ser ingerida imediatamente após a reconstituição. A administração concomitante com comida pode atrasar a absorção do medicamento (ver Propriedades farmacocinéticas), em caso de dor aguda é recomendado a administração do medicamento de pelo menos 15 minutos antes da comida.

### 4.3 Contraindicações

Ketesse grânulos não deve ser administrado nos seguintes casos:

- doentes hipersensíveis à substância ativa, a qualquer outro AINE, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- doentes aos quais substâncias com ação similar (ácido acetilsalicílico ou outros AINEs) tenham precipitado crises de asma, broncospasmo, rinite aguda, ou originado pólipos nasais, urticária ou angioedema.
- reações fotoalérgicas ou de fototoxicidade conhecidas durante o tratamento com cetoprofeno ou fibratos
- doentes com história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração relacionada com terapia anterior com AINEs.- doentes com úlcera péptica/hemorragia suspeita ou em fase ativa ou história recorrente de úlcera péptica/hemorragia (dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou hemorragia).
- doentes com dispepsia crónica ou suspeita de úlcera péptica / hemorragia.
- doentes com outras hemorragias ativas ou distúrbios hemorrágicos.
- doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa.
- doentes com insuficiência cardíaca grave.

- doentes com insuficiência renal moderada a grave (clearance da creatinina  $\leq$  59 ml/min).
- doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh entre 10-15).
- doentes com diátese hemorrágica e outros distúrbios da coagulação.
- doentes com desidratação grave (causada por vômitos, diarreia, ingestão insuficiente de líquidos)
- durante o terceiro trimestre de gravidez e o período de lactação (Ver secção 4.6)..

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Administrar com precaução em doentes com história de alergia.

O uso concomitante de Ketesse com outros AINEs, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 deverá ser evitado.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor espaço de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2, e riscos gastrointestinais e cardiovasculares em abaixo).

#### Segurança gastrintestinal

Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração, que pode ser fatal, têm sido reportados com todos os AINEs, em qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história anterior de acontecimentos gastrintestinais graves. Quando ocorrerem hemorragias gastrintestinais ou ulceração em doentes a tomar Ketesse, o tratamento deverá ser suspenso.

O risco de hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINEs, em doentes com história de úlcera, especialmente se acompanhada de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), e nos idosos.

Idosos: Os idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas aos AINEs, especialmente hemorragias gastrintestinais e perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2). Estes doentes devem iniciar o tratamento com a menor dose disponível.

Como com todos os AINEs, qualquer história de esofagite, gastrite e / ou úlcera péptica deve ser tida em consideração para assegurar a cura total antes do início do tratamento com trometamol de dexetoprofeno. Os doentes com sintomas gastrintestinais ou história de doença gastrintestinal deverão ser monitorizados em relação a perturbações digestivas, especialmente hemorragia gastrintestinal.

Os AINE devem ser administrados com cuidado a doentes com história de perturbações gastrintestinais (colite ulcerosa, doença de Crohn), dado que os sintomas poderão ser exacerbados (ver secção 4.8).

Uma terapêutica combinada com agentes protetores (como o misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada para estes doentes bem como para os doentes que necessitem de tomar concomitantemente uma baixa dose de aspirina, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco gastrintestinal (ver abaixo e na secção 4.5).

Doentes com história de toxicidade gastrintestinal, particularmente quando idosos, deverão reportar qualquer sintoma abdominal não usual (principalmente hemorragia gastrintestinal), especialmente na fase inicial do tratamento.

Recomenda-se precaução em doentes a fazer medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides por via oral, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antiagregantes plaquetários como a aspirina (ver secção 4.5).

#### Segurança renal

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência das funções renais. Nestes doentes, o uso de AINEs pode resultar em deterioração da função renal, retenção de líquidos e edema. É ainda necessária precaução em doentes a fazer terapêutica com diuréticos ou aqueles que possam desenvolver hipovolemia dado que existe um risco acrescido de nefrotoxicidade.

A ingestão adequada de líquidos deve ser assegurada durante o tratamento para prevenir a desidratação e o possível aumento associado de toxicidade renal.

Como todos os AINEs, pode elevar os níveis plasmáticos da ureia e da creatinina. Como outros inibidores da síntese das prostaglandinas pode ser associado com efeitos indesejáveis na função renal, podendo causar nefrite glomerular, nefrite intersticial, necrose papilar renal, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda.

Os idosos são mais propensos a sofrer de insuficiência renal (ver secção 4.2).

#### Segurança hepática

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência das funções hepáticas. Como outros AINEs, pode causar um ligeiro aumento transitório de alguns parâmetros hepáticos e também elevação significativa das SGOT e SGPT. Em caso de aumento significativo destes parâmetros, deverá suspender-se o tratamento.

Os doentes idosos são muito mais sujeitos a sofrer de alterações da função hepática (ver secção 4.2).

#### Segurança cardiovascular e cerebrovascular

É necessário um adequado acompanhamento e aconselhamento aos doentes com história de hipertensão e / ou insuficiência cardíaca leve a moderada. Deve-se ter um cuidado especial com doentes com história de doença cardíaca, particularmente aqueles com episódios prévios de insuficiência cardíaca dado que existe um risco aumentado de insuficiência cardíaca desencadeante, uma vez que a retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapêutica com AINEs.

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) podem estar associados a um pequeno aumento de risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco do dexcetoprofeno.

Consequentemente, os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca isquémica, insuficiência arterial periférica e / ou insuficiência cerebrovascular apenas devem ser tratados com dexcetoprofeno após cuidadosa avaliação. Considerações similares devem ser feitas antes do início de um tratamento prolongado dos doentes com fatores de risco para insuficiência cardiovascular (ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

Todos os AINEs não seletivos podem inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia por inibição da síntese das prostaglandinas. Consequentemente, o uso de dexcetoprofeno em doentes que estão a fazer outra terapêutica que interfira com a hemostase, tais como a varfarina ou outros cumarínicos ou heparinas não é recomendado (ver secção 4.5).

Os doentes idosos são mais suscetíveis de terem a função cardiovascular comprometida (ver secção 4.2).

#### Reações cutâneas

Reações graves na pele (algumas delas fatais), incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram muito raramente reportadas quando associadas ao uso de AINEs. Os doentes aparentam estar em maior risco de aparecimento destas reações durante a fase inicial do tratamento, ocorrendo o início da reação, na maioria dos casos, durante o primeiro mês de tratamento. O medicamento Ketesse deverá ser interrompido ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade.

#### Outras informações

Cuidados especiais a ter com doentes com:

- distúrbio congénito do metabolismo da porfirina (por exemplo, porfiria aguda intermitente)
- desidratação
- imediatamente após uma grande cirurgia

Se o médico considerar necessária uma terapêutica a longo prazo com dexcetoprofeno, as funções hepáticas e renais bem como a contagem de glóbulos devem ser verificados regularmente.

Em muito raras ocasiões têm sido observadas reações de hipersensibilidade aguda graves (choque anafilático, por exemplo). O tratamento deve ser descontinuado aos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade grave após a toma de Ketesse. Dependendo dos sintomas, os procedimentos médicos necessários deverão ser efetuados por médicos especialistas.

Doentes com asma combinada com rinite crónica, sinusite crónica e/ou polipose nasal têm maior risco de alergia ao ácido acetilsalicílico e / ou AINEs do que o resto da população. A administração deste medicamento pode causar ataques de asma ou broncoespasmo, particularmente em indivíduos alérgicos ao ácido acetilsalicílico ou AINEs (ver secção 4.3).

Excepcionalmente, a varicela pode estar na origem de complicações cutâneas graves e de infeções nos tecidos moles. Até ao momento, o papel dos AINEs no agravamento destas infeções não pode ser descartado. Assim, é aconselhável evitar o uso de Ketesse em caso de varicela.

Ketesse deve ser administrado com precaução em doentes que sofrem de distúrbios hematopoiéticos, lúpus eritematoso sistémico ou doença mista do tecido conjuntivo.

Como outros AINEs, o dexcetoprofeno pode mascarar os sintomas de doenças infecciosas.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem tomar este medicamento. Isso deve ser tido em consideração em pacientes com diabetes mellitus.

População pediátrica

O uso seguro em crianças e adolescentes não foi estabelecido.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As seguintes interações são atribuídas aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em geral:

Associações não aconselháveis

-Outros AINEs, (incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase- 2) e doses elevadas de salicilatos ( $\geq 3$  g / dia): a administração conjunta de vários AINEs pode elevar o risco de úlceras gastrintestinais e de hemorragia devido ao efeito sinérgico.

- Anticoagulantes: os AINEs podem potenciar o efeito dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4), devido à elevada ligação do dexcetoprofeno às proteínas plasmáticas, à inibição da função das plaquetas e à lesão da mucosa gastroduodenal. Se a associação não puder ser evitada, deve ser instituída uma vigilância clínica rigorosa e a monitorização dos parâmetros laboratoriais.

- Heparinas: risco acrescido de hemorragia (devido à inibição da função plaquetaria e à lesão da mucosa gastroduodenal). Se a associação não puder ser evitada, deve ser instituída uma vigilância clínica rigorosa e a monitorização dos parâmetros laboratoriais.

- Corticosteroides: Existe um risco acrescido de ulceração gastrointestinal ou hemorragia (ver secção 4.4).

- Lítio (descrito para vários AINEs): os AINEs podem elevar os níveis sanguíneos do lítio, que podem atingir valores tóxicos (diminuição da excreção renal de lítio). Este parâmetro requer por isso monitorização durante o início, ajustamento e descontinuação do tratamento com dexcetoprofeno.

- Metotrexato, utilizado em doses elevadas de 15 mg / semana ou superiores: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato devido a uma diminuição da depuração renal pelos anti-inflamatórios em geral.

- Hidantoínas e sulfonamidas: os efeitos tóxicos destas substâncias podem ser potenciados.

Associações que requerem precauções:

- Diuréticos, inibidores da ECA, aminoglicosídeos antibacterianos e antagonistas dos recetores da angiotensina II: o dexcetoprofeno pode diminuir o efeito dos diuréticos e dos fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (como os doentes desidratados ou os doentes idosos com a função renal comprometida), a coadministração de agentes inibidores da ciclooxigenase, de inibidores da ECA ou de antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aminoglicosídeos antibacterianos pode originar uma degradação posterior da função

renal, que é geralmente reversível. Em caso de prescrição conjunta de dexcetoprofeno e de um diurético, é essencial assegurar a hidratação adequada do doente e monitorizar a sua função renal no início do tratamento e depois periodicamente. A coadministração de Ketesse e diuréticos poupadores de potássio pode levar a hipercalemia. Recomenda-se a monitorização das concentrações de potássio no sangue. (ver secção 4.4).

- Metotrexato, utilizado em doses baixas, inferiores a 15 mg / semana: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato devido a uma diminuição da depuração renal pelos anti-inflamatórios, em geral. Proceder à monitorização semanal da contagem hematológica durante as primeiras semanas de tratamento com a associação. Intensificar a vigilância clínica na presença de insuficiência renal mesmo ligeira, e em doentes idosos.

- Pentoxifilina: risco acrescido de hemorragia. Deve intensificar-se a monitorização clínica e controlar mais frequentemente o tempo de hemorragia.

- Zidovudina: risco de aumento de toxicidade para os eritrócitos devido à ação sobre os reticulócitos, ocorrendo anemia grave, uma semana após o início dos AINEs. Controlar a contagem das células e dos reticulócitos, uma a duas semanas após o início do tratamento com AINEs.

- Sulfonilureias: Os AINEs podem aumentar o efeito hipoglicémico das sulfonilureias, por deslocação dos pontos de ligação às proteínas plasmáticas.

Associações que devem ser consideradas

- Beta-bloqueadores: o tratamento com um AINE pode diminuir o efeito anti-hipertensor devido à inibição da síntese de prostaglandinas.

- Ciclosporina e tacrolimus: a nefrotoxicidade pode ser incrementada por AINEs devido aos efeitos mediadores da prostaglandina renal. Durante o tratamento concomitante, a função renal deve ser avaliada.

- Trombolíticos: risco acrescido de hemorragia.

- Antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs): risco acrescido de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

- Probenecide: as concentrações plasmáticas de dexcetoprofeno podem ser aumentadas; esta interação pode ser devida a um mecanismo inibitório no local da secreção tubular renal e da conjugação glucurónica, requerendo o ajustamento da dose de dexcetoprofeno.

- Glicosídeos cardíacos: os AINEs podem aumentar a concentração plasmática dos glicosídeos.

- Mifepristona: Existe um risco teórico de que os inibidores da prostaglandina sintetase pode alterar a eficácia do mifepristona.

- Algumas evidências sugerem que a coadministração de AINEs no dia da administração da prostaglandina não influencia negativamente os efeitos do mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical e contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção médica da gravidez.

- Antibióticos quinolonas: Os dados em animais sugerem que doses elevadas de quinolonas em associação com AINEs pode aumentar o risco de aparecimento de convulsões.
- Tenofovir: o uso concomitante com AINEs pode aumentar os níveis de nitrogénio e creatinina na ureia plasmática, a função renal deve ser monitorada para controlar uma potencial influência sinérgica sobre a função renal.
- Deferasirox: o uso concomitante com AINEs pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal. É necessária uma monitorização clínica próxima quando o deferasirox é utilizado em combinação com essas substâncias.
- Pemetrexedo: o uso concomitante com AINEs pode diminuir a eliminação de pemetrexedo, portanto, deve-se ter cuidado ao administrar doses mais elevadas de AINEs. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min), a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs deve ser evitada durante 2 dias antes e 2 dias após a administração de pemetrexedo.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Ketesse está contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez e aleitamento (ver secção 4.3).

##### Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e / ou o desenvolvimento embrio-fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumentado de risco de aborto e de malformações cardíacas e de laparoscopia na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência um aumento de abortos pré e pós-implantação e da letalidade embrio-fetal.

Adicionalmente registou-se maior incidência de malformações incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético. Contudo, os estudos efetuados em animais com dexcetoprofeno não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, o trometamol de dexcetoprofeno não deverá ser administrado a não ser quando estritamente necessário. Se dexcetoprofeno for utilizado por mulheres que estejam a tentar engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

Durante o terceiro trimestre de gravidez todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios;

Na fase final da gravidez a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:



- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

#### Amamentação

Desconhece-se se o dexcetoprofeno é excretado no leite materno. Ketesse está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Tal como acontece com outros AINEs, o uso de Ketesse pode afetar a fertilidade feminina e não está recomendado em mulheres que estejam a tentar engravidar. Em mulheres que tenham dificuldade em engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, a retirada de dexcetoprofeno deve ser considerada.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ketesse grânulos pode causar efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbios visuais ou sonolência. A capacidade de reação e a capacidade de participar ativamente na circulação rodoviária e de operar máquinas pode ser prejudicada nestes casos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas descritas nos ensaios clínicos como possivelmente relacionadas com o dexcetoprofeno (formulação comprimidos) bem como as reações adversas referidas após a comercialização de Ketesse grânulos estão sumarizados no quadro seguinte, classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e ordenadas pela sua frequência.

Devido ao facto dos níveis de dexcetoprofeno de Cmax no plasma para a formulação granulada serem superiores aos reportados para a formulação comprimido, não pode ser excluído um aumento potencial do risco de acontecimentos adversos (gastrointestinais).

Classes de sistemas de órgãos	Frequente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequente ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Muito raros/ Casos isolados ( $< 1/10000$ )	
Doenças do sangue e do sistema linfático	_____	_____	_____	neutropénia, trombocitopénia	_____
Doenças do sistema imunitário	_____	_____	Edema da laringe	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	_____
Doenças do metabolismo e da nutrição	_____	_____	Anorexia	_____	_____

Perturbações do foro psiquiátrico	_____	Insónia, ansiedade	_____	_____	
Doenças do sistema nervoso	_____	cefaleias, tonturas, sonolência	Parestesia síncope	_____	
Afeções oculares	_____	_____	_____	visão turva	
Afeções do ouvido e do labirinto	_____	Vertigens	_____	zumbidos	
Cardiopatias	_____	Palpitações	_____	taquicardia	
Vasculopatias	_____	Rubores	hipertensã o	hipotensão	
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	_____	_____	Bradipneia	broncospasmo, dispneia	
Doenças gastrointestinais	náuseas e/ou vómitos dor abdominal, diarreia, dispepsia	gastrite, obstipaçã o, boca seca, flatulênci a	úlcer a péptica, hemorragi a gastrintesti nal ou per- furação gastrintesti nal (ver secção 4.4)	pancreatite	
Afeções hepatobiliares	_____	_____	lesão hepatocelul ar		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	_____	Eritema	urticária, acne, aumento de sudorese	síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema edema facial, reação de fotossensibilidad e, prurido	
Afeções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos	_____	_____	<b>dor nas costas</b>	_____	_____

Doenças renais e urinárias	_____	_____	Poliúria Insuficiênci a renal aguda	Nefrite ou síndrome nefrótico	_____
Doenças dos órgãos genitais e da mama.	_____	_____	alterações menstruais alterações prostáticas	_____	_____
Perturbações gerais e alterações no local de administração	_____	fadiga, dor, astenia, rigidez, mal- estar	Edema periférico	_____	_____
Exames complementares de diagnóstico	_____	_____	Anomalia nos testes da função hepática	_____	_____

As reações adversas que ocorrem com mais frequência são de natureza gastrointestinal. Pode ocorrer úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, principalmente nos idosos (ver secção 4.4).

Após administração foram reportados casos de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, dispepsia, obstipação, dor abdominal, melena, hematemesa, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn (ver secção 4.4). Menos frequentemente foi observada gastrite. Simultaneamente com a administração de AINEs foram reportados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca. Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associada a um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4).

Tal como com outros AINEs os seguintes efeitos indesejáveis podem aparecer: meningite asséptica, a qual pode ocorrer predominantemente em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou doença mista do tecido conjuntivo; reações hematológicas (púrpura, anemia aplástica e hemolítica e, raramente, agranulocitose e hipoplasia medular).

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A sintomatologia após a sobredosagem não é conhecida. Medicamentos similares provocaram distúrbios gastrointestinais (vómitos, anorexia, dor abdominal) e neurológicos (sonolência, vertigem, desorientação, dor de cabeça).

Em caso de ingestão acidental ou excessiva deve instituir-se uma terapêutica sintomática imediata de acordo com a condição clínica do doente. Em caso de ingestão de uma quantidade superior a 5 mg / kg, quer num adulto quer numa criança, deve-se administrar carvão ativado, no prazo de uma hora. O trometamol de dexcetoprofeno pode ser eliminado por diálise.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.3 – Aparelho locomotor, Anti-inflamatórios não esteroides, derivados do ácido propiónico  
Código ATC: M01AE17.

O trometamol de dexcetoprofeno é o sal de trometamina de S-(+) -2 - (3-benzoil fenil) propiónico, um fármaco analgésico, anti-inflamatório e antipirético, que pertence ao grupo dos Anti-Inflamatórias Não-Esteroides (M01AE).

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não-esteroides está associado à redução da síntese das prostaglandinas pela inibição da via da ciclooxigenase. Concretamente, ocorre uma inibição da transformação do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, que originam prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α e PGD<sub>2</sub> assim como prostaciclina PGI<sub>2</sub> e tromboxanos (TxA<sub>2</sub> e TxB<sub>2</sub>). Por outro lado a inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar outros mediadores da inflamação, como as quininas, causando uma ação indireta que pode ser adicional à ação direta.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Está demonstrado que o dexcetoprofeno é um inibidor da atividade de COX-1 e COX-2 nos animais de experiência e no homem.

#### Eficácia e segurança clínica

Os estudos clínicos realizados em vários modelos de dor demonstraram a atividade analgésica do dexcetoprofeno. O início da atividade analgésica obteve-se em alguns estudos, 30 minutos após a administração. O efeito analgésico persiste durante 4 a 6 horas.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

O trometamol de dexcetoprofeno é rapidamente absorvido após a administração oral, com concentração plasmática máxima obtida após 0,25-0,33 horas quando administrado na forma de grânulos.

Comparando o perfil de dissolução dos comprimidos e dos grânulos de dexcetoprofeno nas doses de 12,5 e 25 mg verificamos que as duas formulações são bioequivalentes em termos de biodisponibilidade (AUC). As concentrações máximas (Cmax) foram aproximadamente 30% superiores nos grânulos comparativamente aos comprimidos.

Quando administrado conjuntamente com os alimentos, a AUC do fármaco não se modifica, contudo há uma redução da Cmax do dexcetoprofeno e uma diminuição da velocidade de absorção (aumento do tmax).

#### Distribuição

Os valores da semivida de distribuição e eliminação do dexcetoprofeno são de 0,35 e 1,65 horas, respetivamente. Como com outros fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas (99%), o volume de distribuição tem um valor médio inferior a 0,25 l / kg.

#### Biotransformação e eliminação

A principal via de eliminação do dexcetoprofeno é uma conjugação glucurónica, seguida de excreção renal.

Após administração do trometamol de dexcetoprofeno, apenas se obtiveram na urina níveis de enantiómero S(+), mostrando que no homem não existe conversão no enantiómero R(-).

Em estudos farmacocinéticos multidoses, observou-se que a AUC após a última administração não foi diferente da obtida após uma dose única, provando que não existe acumulação do fármaco.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, e imunofarmacologia. Nos estudos de toxicidade crónica conduzidos no rato e nos macacos obteve-se um Nível de Efeito Adverso Não Observado (NEANO) em doses 2 vezes superiores à dose humana máxima recomendada. No macaco, em doses elevadas, os principais efeitos adversos observados foram sangue nas fezes, diminuição do ganho de peso e, na dose mais elevada, lesões gastrointestinais erosivas. Estes efeitos apareceram em doses que determinam uma exposição ao fármaco 14-18 vezes maior que a dose máxima recomendada para humanos.

Não existem estudos sobre o potencial carcinogénico em animais.

Como tem sido reconhecido por toda a classe farmacológica de AINEs, o dexcetoprofeno trometamol pode causar alterações de sobrevivência embrio-fetal em modelos animais, tanto indiretamente, através da toxicidade gastrointestinal nas grávidas, e diretamente no desenvolvimento do feto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Glicerrizinato de amónio

Neo-hesperidina-di-hidrochalcone  
Amarelo de quinoleína (E-104)  
aroma de limão  
Sacarose  
Sílica coloidal hidratada

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O granulado para solução oral apresenta-se em dose unitária, em saquetas de alumínio-polietileno termosoldadas.

Ketesse 12,5 mg - embalagens contendo 2, 10, 20, 30, 40, 50, 100 e 500 saquetas  
Ketesse 25 mg - embalagens contendo 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 e 500 saquetas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg

Representante:  
A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.  
Quinta da Fonte  
Edifício D. Manuel I – Piso 2  
Rua dos Malhões nº1  
2770 – 071 Paço de Arcos  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 20-07-2018 INFARMED
---------------------------------------

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO