

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketesse 12,5 mg, comprimidos revestidos por película  
Ketesse 25 mg, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:  
dexcetoprofeno 12,5 mg ou 25 mg como trometamol de dexcetoprofeno.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.  
Ketesse 12,5 mg: comprimidos revestidos por película, circulares, brancos.  
Ketesse 25 mg: comprimidos revestidos por película, circulares, brancos, com ranhura de quebra. Os comprimidos podem ser divididos em metades iguais

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### Adultos:

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

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

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

##### 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 duma boa tolerância geral.

#### Insuficiência hepática

Os doentes com disfunção hepática ligeira a moderada devem iniciar o tratamento com doses reduzidas (dose total diária 50 mg) e serem cuidadosamente monitorizados.

Ketesse, comprimidos não deve ser administrado a doentes com disfunção hepática grave.

#### Insuficiência renal

A dose inicial deve ser reduzida para uma dose total diária de 50 mg em doentes com disfunção renal ligeira (depuração da creatinina 60 – 89 ml / min.) (ver secção 4.4).

Ketesse comprimidos não deve ser administrado em doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina <59 ml / min.) (ver secção 4.3).

#### População pediátrica

Ketesse comprimidos não foi estudado em crianças e adolescentes. Por isso a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas não devendo o medicamento ser tomado crianças e adolescentes.

#### Modo de administração:

O comprimido deve ser engolido com uma quantidade suficiente de fluido (por exemplo, um copo de água). A administração concomitante com alimentos retarda a taxa de absorção do medicamento (ver Propriedades Farmacocinéticas), portanto, em caso de dor aguda, recomenda-se que a administração seja pelo menos 30 minutos antes das refeições.

#### 4.3 Contraindicações

Ketesse, comprimidos não deve ser administrado nos seguintes casos:

- doentes hipersensíveis à substância ativa, a algum dos AINEs ou a algum dos excipientes listados 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 polipos nasais, urticária ou edema angioneurótico;
- reações fotoalérgicas ou fototóxicas conhecidas durante o tratamento com cetoprofeno ou fibratos
- doentes com história de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionados à terapia com AINEs anteriores.
- doentes com úlcera péptica/hemorragia ou qualquer história de hemorragia gastrointestinal ulceração ou perfuração - doentes com dispepsia crónica
- 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 (depuração da creatinina <59 ml / min.)
- doentes com insuficiência hepática grave (escala de pontuação Child- Pugh entre 10 - 15).

- doentes com diátese hemorrágica e outros distúrbios de coagulação.
- doentes com desidratação severa (causada por vômitos, diarreia ou aporte insuficiente de fluídos).
- durante o terceiro trimestre de gravidez e o período de lactação (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções de utilização

Administrar com cuidado em doentes com história de alergia.

O uso de Ketesse em concomitância 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 informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

##### Segurança gastrointestinal

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

O risco de hemorragia gastrointestinal, 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: Nos idosos existe um aumento da frequência de reações adversas aos AINEs especialmente perfuração ou hemorragia gastrointestinal que pode ser fatal (ver secção 4.2). Estes doentes deverão iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível.

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

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

Uma terapêutica associada 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 ácido acetilsalicílico, ou outros medicamentos que elevem também o risco gastrointestinal (ver seguidamente e secção 4.5).

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

Deverão ser feitos avisos aos doentes a fazer medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticoides por via oral,

anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários como o ácido acetilsalicílico (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 de prostaglandinas pode ser associado com efeitos indesejáveis na função renal podendo causar nefrite glomerular, nefrite intersticial, necrose papilar renal, síndrome nefrótico 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 trometamol de 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 trometamol de dexcetoprofeno após cuidadosa avaliação. Considerações similares devem ser feitos 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 trometamol 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 (ver secção 4.8). 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 suspenso ao primeiro aparecimento de erupções cutâneas, 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 Enantyum. Dependendo dos sintomas, os procedimentos médicos necessários deverão ser efetuados por médicos especialistas.

Doentes com asma combinada com rinite crônica, sinusite crônica 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.

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 em geral:

Associações não aconselháveis:

Outros AINEs, (incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase<sup>2</sup>) e doses elevadas de salicilatos (<sup>3</sup> 3 g/dia): a administração conjunta de vários AINEs pode elevar o risco de úlceras gastroduodenais 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 plaquetar 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 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.

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 do 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, antibióticos aminoglicosídeos 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, de

antagonistas dos recetores da angiotensina II ou antibióticos aminoglicosídeos 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 função renal no início do tratamento (ver secção 4.4 Advertências e precauções de utilização).

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 o hemograma completo e a contagem 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 têm de ser consideradas:

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

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

Trombolíticos: risco acrescido de hemorragia.

Antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs):

Risco acrescido de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

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

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

Mifepristona: Existe um hipotético risco dos inibidores da síntese das prostaglandinas poderem alterar a eficácia da mifepristona. A evidência limitada sugere que a coadministração de AINEs no dia de administração da prostaglandina não influencia os efeitos de mifepristona ou de prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica na interrupção voluntária da gravidez.

Antibióticos quinolónicos: Estudos em animais indicam que doses elevadas de quinolonas em associação com os AINEs podem elevar 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, comprimidos está contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez e lactação (ver secção 4.3).

##### Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do 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 duração do tratamento. Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortamentos 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 dexcetoprofeno não deverá ser administrado a não ser quando estritamente necessário. Se o 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 verificar-se 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 é 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 comprimidos pode causar efeitos indesejáveis como tonturas, distúrbios visuais ou sonolência. A capacidade de reação e a capacidade de participar ativamente na circulação rodoviária e utilizar máquinas pode ser prejudicada nesses casos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas descritas nos ensaios clínicos como possivelmente relacionados com o dexcetoprofeno t, bem como os efeitos adversos referidos após comercialização do Ketesse, comprimidos estão sumarizados no Quadro seguinte, classificados de acordo com os Órgãos e Sistemas e ordenados pela sua frequência.

Órgãos e Sistemas	Frequentes ( $\geq 1/100$ a <1/10)	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1,000$ a <1/100)	Raros ( $\geq 1/10,000$ a <1/1,000)	Muito raros (<1/10,000)
Doenças do sangue e do sistema linfático	—	—	—	neutropenia, trombocitopenia
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	—	Cefaleias,	Parestesias,	—

sistema nervoso		tonturas, sonolência	síncope	
Afeções oculares	—	—	—	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	—	Vertigens	—	Zumbidos
Cardiopatias	—	Palpitações	—	Taquicardia

Vasculopatias	—	Rubores	Hipertensão	Hipotensão
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	—	—	Bradipneia	broncospasmo, dispneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas e/ou vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia	Gastrite, obstipação, boca seca, flatulência	Úlcera péptica, úlcera péptica hemorrágica ou perfuração da úlcera péptica (ver secção 4.4)	pancreatite
Afeções hepatobiliares	—	—	Lesão hepatocelular	
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 fotosensibilidade, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	—	—	Dor nas costas	—
Doenças renais e urinárias	—	—	Insuficiência renal aguda, poliúria.	Nefrite ou síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	—	—	Alterações menstruais; alterações prostáticas	—
Perturbações gerais	—	Fadiga, dor, astenia, rigidez,	Edema periférico	—

e alterações no local de administração		mal-estar		
Exames complementares de diagnóstico	—	—	Anomalia nos testes da função hepática	—

Gastrointestinais: 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, vómitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematémise, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Menos frequentemente foi observada gastrite. Foram relatados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca em associação com o tratamento com AINEs.

Tal como acontece com outros AINEs os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer: 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).

Reações bolhosas incluindo o síndrome de Stevens Johnson e Necrólise epidérmica tóxica (muito raras).

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde 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 uma sobredosagem não é conhecida. Medicamentos similares têm causado distúrbios gastrointestinais (vômitos, anorexia, dor abdominal) e neurológicos (sonolência, vertigens, desorientação, dores de cabeça).

Em caso de ingestão acidental ou excessiva deve-se instituir uma terapêutica sintomática imediata de acordo com a condição clínica do doente. Em caso de ingestão de uma quantidade superior a 5mg/kg, quer num adulto quer numa criança, deve-se administrar carvão ativado, no prazo de 1 hora.

O trometamol de dexcetoprofeno pode ser eliminado por diálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Derivados do ácido propiônico

Código ATC: M01AE17

O trometamol de dexcetoprofeno é o sal de trometamina do ácido S-(+)-2-(3-benzoil fenil) propiônico, um fármaco analgésico, anti-inflamatório e antipirético, que pertence ao grupo dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (MO1AE).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos AINEs 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>, PGE<sub>2a</sub> 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 de 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

Após administração oral do trometamol de dexcetoprofeno ao homem obtém-se uma C<sub>máx.</sub> em 30 minutos (entre 15 a 60 minutos).

Quando administrado conjuntamente com os alimentos, a AUC não se modifica, contudo há uma redução da  $C_{m\acute{a}x}$ . do dexcetoprofeno e a sua taxa de absorção é adidada (aumento do  $t_{m\acute{a}x}$ ).

#### Distribuição

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

#### Biotransformação e eliminação

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(-).

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com basenos estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, e imunofarmacologia. Nos estudos de toxicidade crónica conduzidos no ratinho e nos macacos obteve-se um Nível de Efeito Adverso Não Observável (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 foi reconhecido para toda a classe farmacológica de AINEs, o dexcetoprofeno pode causar alterações na sobrevivência embrio-fetal em modelos animais, tanto indiretamente, através da toxicidade gastrointestinal nas grávidas como diretamente no desenvolvimento do feto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Amido de milho, celulose microcristalina, carboximetilamido de sódio, palmitoesterato de glicerol, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol, macrogol 6000.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C; manter os blisters na embalagem exterior, para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são apresentados em blister de PVC/Al

Ketesse 12,5 mg é apresentado em embalagens de 10, 20, 30, 40, 50 ou 500 comprimidos revestidos.

Ketesse 25 mg é apresentado em embalagens de 4, 10, 20, 30, 50 ou 500 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International O.L., S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 – Luxemburgo

## 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ketesse 12,5 mg	20 comprimidos revestidos	2633782
	40 comprimidos revestidos	2633881
Ketesse 25 mg	10 comprimidos revestidos	2956084
	20 comprimidos revestidos	2633980

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

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

Data da primeira autorização: 8 abril 1998  
Data da última renovação: 14 setembro 2006

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO