

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kettesse 50 mg/2 ml, solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de 2 ml contém: dexcetoprofeno 50 mg, (sob a forma de dexcetoprofeno trometamol). Cada ml de solução injetável contém: dexcetoprofeno 25 mg, (sob a forma de dexcetoprofeno trometamol)

Excipientes com efeitos conhecidos: Cada ampola de 2 ml contém 200 mg de etanol (96 por cento).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida e incolor.

pH (7,0-8,0)

Osmolaridade (270-328 mOsmol/l)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da dor aguda de intensidade moderada a grave, quando a administração oral não é adequada, como na dor pós-operatória, cólica renal e dor lombar.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos:

A dose recomendada é 50 mg cada 8 a 12 horas. Se necessário a dose pode ser repetida 6 horas depois. A dose total diária não deve exceder 150 mg.

Kettesse, solução injetável ou para perfusão destina-se a uso de curta duração e o tratamento deve ser limitado ao período sintomático agudo (não superior a 2 dias). Logo que possível, os doentes deverão ser submetidos a terapêutica analgésica oral. 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).

Em caso de dor pós-operatória moderada a grave, Ketesse solução injetável ou para perfusão pode ser usado, se indicado, em associação com os analgésicos opióides, nas mesmas doses recomendadas para os adultos (ver secção 5.1).

Idosos

Geralmente, não é necessário um ajustamento posológico em doentes idosos. Contudo, devido a um declínio fisiológico da função renal nos doentes idosos,

recomenda-se o uso de uma dose mais baixa em caso de disfunção renal ligeira: dose total diária de 50 mg (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

A dose deve ser reduzida para uma dose total diária de 50 mg em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Child-Pugh grau 5-9) e a função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4). Ketesse, solução injetável ou para perfusão não deve ser administrado a doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau 10-15) (ver secção 4.3).

Insuficiência renal

A dose deve ser reduzida para uma dose total diária de 50 mg em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração de creatinina: 60-89 ml/min) (ver secção 4.4). Ketesse, solução injetável ou para perfusão não deve ser administrado a doentes com insuficiência moderada a grave (depuração de creatinina: ≤ 59 ml/min) (ver secção 4.3).

População pediátrica

Ketesse não foi estudado em crianças e adolescentes. Portanto, a segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas e o produto não deve ser usado em crianças e adolescentes.

Método de administração

Ketesse, solução injetável ou para perfusão pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa:

Via intramuscular: o conteúdo de uma ampola (2 ml) de Ketesse, solução injetável ou para perfusão deve ser administrado por injeção intramuscular profunda e lenta.

Via intravenosa:

- Perfusão intravenosa: a solução diluída, preparada conforme descrito na secção 6.6, deve ser administrada numa perfusão intravenosa lenta, durante 10 a 30 minutos. A solução tem de ser sempre protegida da luz natural.

- Bolus Intravenoso: se necessário, o conteúdo de uma ampola (2 ml) de Ketesse solução injetável ou para perfusão pode ser administrado num bolus intravenoso lento, num período não inferior a 15 segundos.

Instruções para manipulação do medicamento

Quando se administra Ketesse por via intramuscular ou bolus intravenoso, a solução deve ser administrada imediatamente após a sua retirada da ampola (ver também secções 6.2 e 6.6).

Para administração em perfusão intravenosa, a solução deve ser diluída assepticamente e protegida da luz natural (ver também secções 6.3 e 6.6). Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3. Contraindicações

Ketesse, solução injetável ou para perfusão não deve ser administrado nos seguintes casos:

- doentes com hipersensibilidade à substância ativa, a quaisquer outros AINEs ou a algum dos excipientes listados na secção 6.1.

- doentes nos quais substâncias com ação similar (ex. ácido acetilsalicílico e outros AINEs) tenham desencadeado crises de asma, broncospasmo, rinite aguda ou originado pólipos nasais, urticária ou edema angioneurótico;
- reações fotoalérgicas ou fototóxicas conhecidas durante o tratamento com cetoprofeno ou fibratos;
- doentes com história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINEs;
- doentes com úlcera péptica ativa/hemorragia gastrointestinal ou com 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 (Child-Pugh grau 10-15);
- doentes com diátese hemorrágica e outros distúrbios de coagulação;
- doentes com desidratação severa (causada por vômitos, diarreia ou aporte insuficiente de fluidos);
- durante o terceiro trimestre de gravidez e o período de aleitamento (ver secção 4.6).

Kettesse, solução injetável ou para perfusão está contraindicado para administração neuraxial (intratecal ou epidural) devido ao seu conteúdo de etanol.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Administrar com cuidado em doentes com história de manifestações alérgicas.

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 mais curto espaço de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e informação sobre os riscos gastrointestinais e cardiovasculares em seguida mencionada)

Segurança gastrointestinal

Hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, 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 dexcetoprofeno. 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 recaptação da serotonina ou anti-agregantes 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 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 SGTP. 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 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 pela inibição da síntese das prostaglandinas. Consequentemente, o uso concomitante dexcetoprofeno e doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular, no período pós-operatório, foi avaliado em estudos clínicos controlados, não se tendo observado qualquer efeito nos parâmetros de coagulação. Contudo, os doentes sujeitos a outra terapêutica que interfira com a hemostase, tal como a varfarina ou outros cumarínicos ou heparinas, devem ser cuidadosamente monitorizados caso sejam medicados com dexcetoprofeno (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. Ketesse solução injetável ou para perfusão deverá ser suspenso ao primeiro aparecimento de erupções cutâneas, lesões nas mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade.

Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes

Dexcetoprofeno pode mascarar os sintomas de infeção, o que pode levar a um atraso no início do tratamento adequado e, consequentemente, a um agravamento da evolução da infeção. Isto foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e em complicações bacterianas relacionadas com a varicela. Quando este medicamento é administrado para o alívio da febre ou da dor relacionadas com infeção, aconselha-se a monitorização da infeção. Em situações não hospitalares, o doente deve consultar um médico em caso de persistência ou agravamento dos sintomas.

Exceccionalmente, 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.

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 verificadas regularmente.

Têm sido observadas, em muito raras ocasiões, 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).

KETESSE, solução injetável ou para perfusão deve ser administrado com cuidado a doentes com distúrbios hematopoiéticos, lúpus eritematoso sistémico ou doença mista do tecido conjuntivo.

Em casos isolados, foi descrito um agravamento das infeções dos tecidos moles em conexão temporal com o uso de AINEs. Portanto, o doente deve ser avisado para consultar imediatamente o médico, se, durante a terapia, surgirem sinais de infeção ou agravamento.

Este medicamento contém até 200 mg de álcool (etanol) em cada ampola de 2 ml, o que equivale a 3 mg/kg/dose (10% p/v). A quantidade numa ampola (2 ml) deste medicamento é equivalente a 5 ml de cerveja ou 2 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá efeitos perceptíveis.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

População pediátrica

O uso seguro em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecido

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Associações não aconselháveis:

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase 2) e doses elevadas de salicilatos (≥ 3 g/dia): a administração conjunta de vários AINEs pode elevar o risco de úlceras gastrointestinais e de hemorragia devido ao efeito sinérgico.
- Anticoagulantes: os AINEs podem potenciar os efeitos dos anticoagulantes como a varfarina (ver secção 4.4) devido à elevada ligação do dexcetoprofeno às proteínas plasmáticas, à inibição da função plaquetária 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 plaquetária 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.
- Corticosteróides: existe um risco acrescido de ulceração gastrointestinal ou de hemorragia (ver secção 4.4).
- Lítio (descrito para vários AINEs): os AINEs aumentam 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, aminoglicosídeos antibacterianos e antagonistas dos recetores da angiotensina II: dexcetoprofeno pode diminuir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (ex. como os doentes desidratados ou os doentes idosos com a função renal comprometida) a coadministração de agentes inibidores da ciclooxigenase, de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aminoglicosídeos antibacterianos pode resultar na 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 especiais 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 disfunção 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 hematológica total 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 locais 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 aumentada 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.
- Anti-agregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs): risco acrescido de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Probenecide: as concentrações plasmáticas do dextetoprofeno 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 dextetoprofeno.
- Glicosídeos cardíacos: os AINES podem elevar as concentrações plasmáticas dos glicosídeos.
- Mifepristona: Existe um risco teórico dos inibidores da síntese das prostaglandinas poderem alterar a eficácia de mifepristona. A evidência limitada sugere que a coadministração de AINES no dia da administração de prostaglandinas não influencia os efeitos de mifepristona no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica na interrupção voluntária da gravidez.
- Quinolona: a documentação animal indica que doses elevadas de quinolona em combinação com AINES podem aumentar o risco de desenvolvimento 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.
- Pemetrexed: o uso concomitante com AINES pode diminuir a eliminação de pemetrexed, portanto, deve-se ter cuidado ao administrar doses mais elevadas de AINES. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração de creatinina de 45 a 79 ml/min), a administração concomitante de pemetrexed com AINES deve ser evitada durante 2 dias antes e 2 dias após a administração de pemetrexed.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Kettesse, solução injetável ou para perfusão está contraindicado durante o terceiro trimestre da 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 resultantes dos estudos epidemiológicos mostram um risco acrescido de aborto e de malformações cardíacas e gastrosquise, após o uso de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumentou de um valor inferior a 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese das prostaglandinas aumentou a perda de pré e pós-implantações e a letalidade embriofetal. Adicionalmente, o aumento da incidência de várias malformações, incluindo as cardiovasculares, foram reportadas em animais aos quais foi dado um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético. Contudo, estudos em animais com dextetoprofeno não mostraram

toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A partir da 20.^a semana de gravidez, a utilização de dexcetoprofeno pode causar oligoâmnios resultante de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é normalmente reversível com a descontinuação. Durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, Ketesse não deve ser administrado a menos que seja claramente necessário. Se o dexcetoprofeno for utilizado numa mulher que está a tentar engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. Deve ser considerada a monitorização pré-natal quanto a oligoâmnios e constrição do ducto arterioso após a exposição a dexcetoprofeno durante vários dias a partir da 20.^a semana de gravidez. Dexcetoprofeno deve ser descontinuado se for detetado oligoâmnios.

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

- toxicidade cardiopulmonar (com encerramento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver acima)

a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- provável prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas resultando em 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 é recomendado em mulheres que estejam a tentar engravidar. Em mulheres que tenham dificuldades para engravidar ou que estão a realizar estudos de infertilidade, a retirada do dexcetoprofeno deve ser considerada.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Kettesse solução injetável ou para perfusão pode causar efeitos indesejáveis como tonturas, distúrbios visuais ou sonolência. A capacidade de reação e a capacidade para participar ativamente na circulação rodoviária e utilizar máquinas pode ser prejudicada nesses casos.

4.8. Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos descritos nos ensaios clínicos como possivelmente relacionados com o dexcetoprofeno trometamol, bem como as reações adversas relatadas após a comercialização de Ketesse 50 mg/2 ml solução injetável ou para perfusão, estão sumarizados no quadro seguinte, classificados de acordo com as classes de sistemas de órgãos e ordenados pela sua frequência.

Classes de sistemas	de de	Frequentes (≥1/100 a	Pouco frequentes (≥1/1000 a	Raros (≥1/10000 a	Muito raros/ (<1/10000)
---------------------	-------	-------------------------	--------------------------------	----------------------	----------------------------

órgãos	<1/10)	<1/100)	1/1000)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	—	Anemia	—	Neutropenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	—	—	Edema da laringe	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	—	—	Hiperglicémia, Hipoglicémia, Hipertrigliceridémia, Anorexia	—
Perturbações do foro psiquiátrico	—	Insónia	—	—
Doenças do sistema nervoso	—	Cefaleias, tonturas, sonolência	Parestesias, síncope	—
Afeções oculares	—	Visão turva	—	—
Afeções do ouvido e do labirinto	—	—	Zumbidos	—
Cardiopatias	—	—	Extrasístole, taquicardia	—
Vasculopatias	—	Hipotensão, rubores	Hipertensão, tromboflebite superficial	—
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	—	—	Bradipneia	Broncospasmo, dispneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Dor abdominal, dispepsia, diarreia, obstipação, hematemese, boca seca	Úlcera péptica, hemorragia gastro-intestinal ou perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	—	—	Lesão hepatocelular	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	—	Dermatite, prurido, Exantema, Aumento de sudorese	Urticária, acne	Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, Reações de fotossensibilidade,

Afeções músculo-esqueléticas, e dos tecidos conjuntivos	—	—	Rigidez muscular e articular, câibras dor nas costas	—
Doenças renais e urinárias	—	—	Insuficiência renal aguda, poliúria, cólica renal, cetonúria, proteinúria	Nefrite ou síndrome Nefrótico
Doenças dos órgãos genitais e da mama.	—	—	alterações menstruais; alterações prostáticas	—
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção, reações locais à injeção, incluindo inflamação, hematoma ou hemorragia	Pirexia, fadiga, dor, sensação de frio	Rigidez, edema periférico.	—
Alterações dos parâmetros laboratoriais	—	—	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, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melenas, hematemeses, estomatite ulcerosa, exacerbação de colite e doença de Crohn (ver secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização). Menos frequentemente foi observada gastrite. Simultaneamente com a administração de AINEs foram reportados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca.

Como 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, e reações hematológicas (púrpura, anemia aplástica e hemolítica, raramente, agranulocitose e hipoplasia medular).

Podem ocorrer reações bolhosas incluindo o Síndrome Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (muito raramente).

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs (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:

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

Ou através dos seguintes contactos:

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)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

A sintomatologia após sobredosagem não é conhecida. Os medicamentos similares produziram alterações gastrointestinais (vómitos, anorexia, dor abdominal) e neurológicas (sonolência, vertigens, desorientação, cefaleias).

Em caso de ingestão acidental ou excessiva deve-se instituir uma terapêutica sintomática imediata, de acordo com a condição clínica do doente.

O dexcetoprofeno trometamol pode ser eliminado por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Derivados do ácido propiónico Código ATC: M01AE17.

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

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteróides está associado à redução da síntese das prostaglandinas pela inibição da via da ciclooxigenase.

Especificamente, existe uma inibição da transformação do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, PGG₂ e PGH₂, que produzem prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} e PGD₂ e também prostaciclina PGI₂ e tromboxanos (TxA₂ e TxB₂). Além disso, a inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar outros mediadores da inflamação tais como cininas, causando uma ação indireta que pode ser adicional à ação direta.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínicas

Os estudos clínicos realizados em vários modelos de dor demonstraram a atividade analgésica do dexcetoprofeno trometamol.

Investigou-se a eficácia analgésica do dexcetoprofeno trometamol, por via intramuscular e intravenosa, no tratamento da dor moderada a grave em vários modelos de dor cirúrgica (cirurgia ortopédica e ginecológica/abdominal) bem como dor músculo-esquelética (modelo de dor lombar aguda) e cólica renal.

Estudos realizados demonstraram que o início do efeito analgésico é rápido sendo o pico do efeito analgésico aos 45 minutos. A duração do efeito analgésico após administração de 50 mg de dexcetoprofeno é usualmente de 8 horas.

Os ensaios clínicos no tratamento da dor pós-operatória demonstraram que KETESSE, solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, quando usado em associação com os opióides, reduziu significativamente o consumo de opióides. Nos estudos da dor pós-operatória em que os doentes eram medicados com morfina por um sistema de analgesia controlada, os doentes tratados com dexcetoprofeno necessitaram significativamente de menos quantidade de morfina (entre 30-45% menos) que os doentes do grupo placebo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular do dexcetoprofeno trometamol no homem obtém-se uma $C_{máx}$ em 20 minutos (entre 10-45 minutos). Para doses únicas de 25 a 50 mg a área sob a curva mostrou ser proporcional à dose, após administração intramuscular e intravenosa.

Distribuição

Tal 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. A semivida de distribuição foi aproximadamente 0,35 horas e a semivida de eliminação variou entre 1 – 2,7 horas.

Em estudos farmacocinéticos multi-dose, observou-se que a $C_{máx}$ e a AUC, após a última administração intramuscular ou intravenosa, não foram diferentes das obtidas após uma dose única, provando que não existe acumulação do fármaco.

Biotransformação e Eliminação

Após administração do dexcetoprofeno trometamol, 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 dexcetoprofeno é uma conjugação glucurónica seguida de excreção renal.

Idosos

Nos idosos saudáveis (65 anos ou mais), a exposição é significativamente mais elevada que nos voluntários jovens após doses orais únicas e repetidas (até 55%) não tendo existido diferenças estatísticas no pico das concentrações e no tempo para atingir o pico das concentrações.

A semivida de eliminação média foi prolongada após doses únicas e repetidas (até 48%), e a depuração total aparente foi reduzida.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e imunofarmacologia.

Nos estudos de toxicidade crónica conduzidos no murganho 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.

Tal como foi reconhecido para toda a classe farmacológica de AINES, o dexcetoprofeno trometamol pode causar, em modelos animais, alterações de sobrevivência embrionária e fetal, ambas indiretamente, por toxicidade gastrointestinal nas mulheres grávidas, e diretamente no desenvolvimento fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Etanol (96 por cento)

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajustamento do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2. Incompatibilidades

Kettesse solução injetável ou para perfusão não deve ser misturado em pequeno volume (por exemplo: numa seringa) com soluções de dopamina, prometazina, pentazocina, petidina, ou hidroxizina, devido à ocorrência de precipitação da solução. As soluções diluídas para perfusão preparadas em conformidade com as indicações incluídas na secção 6.6 não devem ser misturadas com prometazina e pentazocina. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3. Prazo de validade

4 anos.

Após diluição em conformidade com as indicações dadas na secção 6.6, a solução diluída, desde que protegida adequadamente da luz natural, mostrou ser quimicamente estável por 24 horas, quando conservada a 25° C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são responsabilidade do utilizador mas, em geral, não deverão exceder 24 horas a 2 a 8°C, exceto se a diluição tiver tido lugar em condições assépticas validadas e controladas.

6.4. Precauções especiais de conservação

Manter as ampolas na embalagem exterior para as proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro corado tipo I contendo 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão.

Embalagens contendo 1, 5, 6, 10, 20, 50 ou 100 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Kettesse solução injetável ou para perfusão demonstrou ser compatível quando misturado em pequenos volumes (por exemplo: numa seringa) com soluções injetáveis de heparina, lidocaína, morfina e teofilina.

Para administração como perfusão intravenosa o conteúdo de uma ampola (2 ml) de Ketesse solução injetável ou para perfusão deve ser diluído num volume de 30 a 100 ml de solução salina normal, de glucose ou de lactato de Ringer. A solução deve ser diluída assepticamente e protegida da luz natural (ver também secção 6.3). A solução diluída é uma solução transparente. Ketesse solução injetável ou para perfusão, diluído num volume de 100 ml de solução salina normal ou de glucose, mostrou ser compatível com os seguintes fármacos: dopamina, heparina, hidroxizina, lidocaína, morfina, petidina e teofilina.

Não se detetou qualquer adsorção da substância ativa quando as soluções diluídas de Ketesse solução injetável ou para perfusão foram conservadas em sacos de plástico ou dispositivos de administração de acetato de etilvinilo (EVA), propionato de celulose (CP), polietileno de baixa densidade (LDPE) e cloreto de polivinilo (PVC).

Kettesse solução injetável ou perfusão destina-se apenas a uma administração única e qualquer solução não utilizada deverá ser rejeitada. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para assegurar que a solução se apresenta límpida e incolor: não deve ser usada se contiver partículas.

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

N.º de registo: 4248985 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2ml, ampola de vidro corado tipo I (5 unidades)

N.º de registo: 4249082 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2ml, ampola de vidro corado tipo I (6 unidades)

N.º de registo: 4249181 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2ml, ampola de vidro corado tipo I (10 unidades)

N.º de registo: 4249280 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2ml, ampola de vidro corado tipo I (20 unidades)

N.º de registo: 4249389 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2ml, ampola de vidro corado tipo I (50 unidades)

N.º de registo: 4249488 – 2 ml de solução injetável ou concentrado para solução para perfusão, 50 mg/2 ml, ampola de vidro corado tipo I (100 unidades)

APROVADO EM 17-03-2023 INFARMED

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

Data da primeira autorização: 13 Dezembro 2002

Data da última renovação: 18 Janeiro 2008

10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO