

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic
Fiecare plic cu două compartimente conține: 50 mg ketoprofen (echivalent cu ketoprofen lizinat 80 mg).

Excipienți cu efect cunoscut:

Manitol (E421)	1700 mg
Sodiu	9,55 mg
Sucroză	9 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală în plic
Granule de culoare albă până la ivorie, cu miros vag de mentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al afecțiunilor inflamatorii asociate cu durere, printre care: poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, artrită dureroasă, reumatism extra-articular, inflamație post-traumatică, afecțiuni inflamatorii asociate cu durere în sfera stomatologiei, otorinolaringologiei, urologiei și pneumologiei.

Copii și adolescenți

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic este indicat la adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani pentru tratamentul simptomatic și de scurtă durată al durerii și inflamației, asociată sau nu cu febră, în afecțiuni precum cele ale sistemului osteoarticular, durere post-chirurgicală și otită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum când tratamentul este utilizat pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste

Se recomandă să se administreze conținutul unui plic întreg, echivalent cu ketoprofen 50 mg, care corespunde la ketoprofen lizinat 80 mg, de trei ori pe zi, de preferință în timpul meselor.

Doza zilnică maximă de ketoprofen este de 200 mg, care corespunde la ketoprofen lizinat 320 mg. Înainte de a începe tratamentul cu doza zilnică inițială de ketoprofen de 200 mg trebuie avut în vedere raportul risc-beneficiu, iar dozele mai mari nu sunt recomandate (vezi și pct. 4.4).

Vârstnici

Doza trebuie prescrisă cu atenție de către medic, care trebuie să aibă în vedere o posibilă scădere a dozei indicate mai sus (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Tratamentul trebuie inițiat cu doza zilnică minimă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă reducerea dozei inițiale și administrarea tratamentului de întreținere cu doza eficientă minimă. Pot fi avute în vedere ajustări pe bază individuală, numai după ce s-a determinat tolerabilitatea bună a medicamentului.

Se impune monitorizarea debitului urinar și a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severă (vezi pct. 4.3).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea medicamentului pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic:

Prin deschiderea plicului de-a lungul liniei marcate cu „doză completă“, se obține o doză de ketoprofen de 50 mg (corespunzătoare la ketoprofen lizinat 80 mg).

Conținutul plicului trebuie turnat în jumătate de pahar cu apă și amestecat timp de un minut. Soluția trebuie băută imediat.

4.3 Contraindicații

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă, la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienți;
- pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate, cum sunt bronhospasm, crize de astm bronșic, rinită acută, urticarie, polipi nazali, angioedem sau alte reacții alergice la ketoprofen sau la substanțe cu același mecanism de acțiune (de exemplu, acid acetilsalicilic sau alte AINS). La acești pacienți au fost observate reacții anafilactice severe, rareori letale (vezi pct. 4.8);
- pacienți cu astm bronșic în antecedente;
- insuficiență cardiacă severă;
- ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastrică, sau antecedente de hemoragie recurentă/ulcere gastro-duodenale (două sau mai multe episoade de hemoragie sau ulcer distincte, diagnosticate);
- antecedente de hemoragie gastro-intestinală, ulceratii sau perforatii sau dispepsie cronică;
- antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală în urma tratamentului precedent cu AINS;
- leucopenie sau deficit de trombocite;
- boală Crohn sau colită ulcerativă;
- gastrită;
- insuficiență hepatică severă (ciroză hepatică, hepatită severă);
- insuficiență renală severă;

- diateză hemoragică și alte tulburări de coagulare, persoane cu tulburări hemostatice;
- persoane care urmează o terapie diuretică intensivă;
- al treilea trimestru de sarcină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea dozei eficiente minime pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și pct. privind riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare de mai jos).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic împreună cu alte AINS (inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxygenază 2).

Hemoragie, ulceratie și perforatie gastro-intestinală: în timpul tratamentului cu orice AINS, în orice moment, cu sau fără simptome de atenționare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe, au fost raportate unele cazuri de hemoragie, ulceratie și perforatie gastro-intestinală, potențial letale.

La vârstnici și la pacienții cu antecedente de ulcere, în special dacă sunt complicate cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3), riscul de hemoragie, ulcer sau perforatie gastro-intestinală este mai mare la doze mai mari de AINS. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu doza minimă posibilă.

Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente cu efect protector (misoprostol sau inhibitori ai pompei protonice) la acești pacienți, la fel ca și la pacienții cărora li se administrează doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de episoade gastro-intestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de afectare gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragii gastro-intestinale), în mod deosebit la începutul tratamentului.

Se impune prudență la pacienții cărora li administrează concomitent medicamente care ar putea crește riscul de ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii cu administrare orală, anticoagulante cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau medicamente anticoagulante, cum este acidul acetilsalicilic (ASA) sau nicorandil (vezi pct. 4.5).

Vârstnici:

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Copii:

Unii pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ketoprofen lizinat au dezvoltat hemoragie gastro-intestinală, uneori severă și ulcer gastro-intestinal (vezi pct. 4.8); ca urmare, medicamentul trebuie administrat sub monitorizarea strictă a medicului, care trebuie să evalueze periodic schema terapeutică necesară.

Pacienții cu boală gastro-intestinală actuală sau în antecedente trebuie monitorizați strict în vederea apariției posibile a tulburărilor digestive, în special a hemoragiei gastro-intestinale.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare hemoragie sau ulceratie gastro-intestinală la pacienții cărora li se administrează Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic.

Pacienți cu ulcer gastro-duodenal activ sau în antecedente:

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (colită ulceroasă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8 - Reacții adverse).

Unele date epidemiologice sugerează faptul că ketoprofenul poate fi asociat cu un risc crescut de toxicitate gastro-intestinală severă, comparativ cu alte AINS, în special la doze crescute (vezi și pct. 4.2 și 4.3).

Reacții cutanate:

Reacții cutanate severe, dintre care unele letale, precum dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică au fost raportate foarte rar la pacienți în asociere cu administrarea AINS (vezi pct. 4.8). În fazele inițiale de tratament, pacienții par a prezenta un risc mai mare: în majoritatea cazurilor, reacția apare în prima lună de tratament. Administrarea Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii, leziunilor mucoaselor sau altor semne de hipersensibilitate.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic nu influențează dietele hipocalorice sau controlate și poate fi administrat la pacienții diabetici.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic nu conține gluten; prin urmare, medicamentul nu este contraindicat la subiecții cu boală celiacă.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic nu conține aspartam; prin urmare, poate fi administrat la pacienții cu fenilcetonurie.

Precauții

Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică:

La pacienții cu insuficiență renală, ketoprofenul trebuie administrat cu prudență specială având în vedere faptul că medicamentul este eliminat în principal pe cale renală.

La începutul tratamentului, funcția renală trebuie strict monitorizată la pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză hepatică și nefroză, la pacienții cărora li se administrează tratament diuretic sau cu insuficiență renală cronică, în special dacă sunt vârstnici. Administrarea ketoprofenului la acești pacienți poate provoca o scădere a fluxului sanguin renal, ca urmare a inhibării prostaglandinelor și poate determina insuficiență renală (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Se impune de asemenea prudență la pacienții cărora li se administrează tratament diuretic sau la pacienții cu hipovolemie posibilă, din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate.

Ca și în cazul altor AINS, medicamentul poate crește concentrația de azot ureic sanguin și creatininemia.

Ca și în cazul altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, acest medicament poate fi asociat cu evenimente adverse care afectează sistemul renal, ceea ce poate duce la nefrită glomerulară, necroză renală papilară, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

La pacienții cu rezultate anormale ale analizelor funcționale hepatice sau cu antecedente de hepatopatie, trebuie verificate periodic concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice, în special în cazul tratamentului de lungă durată.

Ca și în cazul altor AINS; acest medicament poate provoca creșteri tranzitorii ușoare ale unor parametri hepatici și, de asemenea, o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale AST și ALT. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul unei creșteri semnificative a acestor parametri. Au fost raportate cazuri de icter și hepatită în asociere cu administrarea ketoprofenului.

În timpul tratamentului de lungă durată trebuie efectuate teste ale funcției hepatice și renale și monitorizarea hemoleucogramei complete.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la o scădere a funcției renale, cardiovasculare sau hepatice.

Efecte cardiovasculare și cerebrale vasculare

Ca și în cazul altor AINS, pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă și boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrală vasculară trebuie să li se administreze tratament cu ketoprofen lizinat numai după o evaluare atentă. Trebuie luate măsuri de precauție similare înainte a începe tratamentul de lungă durată la pacienți cu factori de risc legați de boala

cardiovasculară (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Se impun monitorizarea adecvată și instrucțiuni corespunzătoare la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară sau moderată, deoarece au fost raportate retenție de lichide și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele provenite din studiile clinice și epidemiologice sugerează faptul că administrarea unor AINS (în special în doze mari și pe perioade lungi) poate fi asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Nu există date suficiente pentru a exclude un risc similar pentru ketoprofen lizinat.

Au existat raportări privind riscul crescut de fibrilație atrială asociată cu administrarea AINS.

Poate apărea hiperpotasemie, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente de diabet zaharat, insuficiență renală și/sau tratament concomitent cu medicamente care determină hiperpotasemie (vezi pct. 4.5).

În aceste cazuri, potasemia trebuie monitorizată.

Infecții

Mascarea simptomelor de infecții subiacente: ketoprofenul poate masca simptomele de infecții, ceea ce poate duce la întârzierea începerii tratamentului adecvat, în acest mod agravând evoluția infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei bacteriene comunitare și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Se recomandă monitorizarea infecției atunci când se administrează Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic pentru ameliorarea febrei sau durerii asociate cu infecția. În cazul în care pacientul nu este internat în spital, trebuie să solicite consultul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

Boli respiratorii

Ca și în cazul altor AINS, administrarea ketoprofenului la pacienți cu astm bronșic sau diateze alergice poate declanșa crize de astm bronșic.

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipi nazali prezintă un risc crescut de alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS, comparativ cu restul populației.

Administrarea acestui medicament poate provoca crize de astm bronșic sau bronhospasm, șoc și alte evenimente alergice la pacienți cu alergii la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3). La pacienții cu astm bronșic sau cu predispoziție la astm bronșic, pot apărea forme de șoc sau alte tipuri de reacții alergice, ca urmare a interacțiunii medicamentului cu metabolismul acidului arahidonic.

Tulburări de vedere

În cazul tulburărilor de vedere, cum este vederea încețoșată, este necesară întreruperea tratamentului.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic trebuie administrat cu prudență la pacienții care prezintă tulburări hematopoietice, lupus eritematos sistemic sau boli mixte ale țesutului conjunctiv.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 50 mg granule în plic, adică practic „nu conține sodiu“.

Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic conține sucroză (conținută în aroma de mentă)

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente nerecomandate

- Alte AINS (inclusiv inhibitori ai ciclooxigenazei-2) sau doze mari de salicilați (> 3 g pe zi): administrarea concomitentă a unor AINS diferite poate crește riscul de ulcere și hemoragii gastro-intestinale, ca rezultat al unui efect sinergic.
- Anticoagulante (heparină și warfarină): AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4). Risc hemoragic crescut, din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați strict.
- Inhibitori ai agregării plachetare (ticlopidină și clopidogrel): risc crescut de sângerare, ca urmare a inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați strict.
- Litiu (descriș în cazul unor AINS diverse): AINS măresc concentrațiile plasmatice de litiu (excreția renală a litiului este scăzută), ceea ce poate duce la concentrații toxice. Ca urmare, acest parametru trebuie monitorizat, iar doza de litiu trebuie adaptată în timpul și după tratamentul cu ketoprofen și alte AINS.
- Metotrexat, utilizat în doze mai mari de 15 mg/săptămână: toxicitate hematologică crescută a metotrexatului, în special dacă este administrat în doze mari (>15 mg/săptămână), probabil corelată cu deplasarea metotrexatului de la nivelul situsurilor de legare de proteinele plasmatice și cu clearance-ul renal scăzut indus de medicamentele antiinflamatoare, în general.
Este necesar să se aștepte cel puțin 12 ore între oprirea sau începerea tratamentului cu ketoprofen și administrarea metotrexatului.
- Hidantoină și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot crește.

Administrări concomitente care necesită precauție

- Medicamente sau grupe terapeutice care pot induce hiperpotasemie:
unele medicamente sau grupe terapeutice, și anume clorura de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparină (cu greutate moleculară joasă sau nefracționată), ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim, pot induce hiperpotasemia. Debutul hiperpotasemiei poate depinde de prezența unor cofactori. Riscul este crescut dacă medicamentele menționate mai sus sunt administrate concomitent.
- Tenofovir: administrarea concomitentă a fumaratului de tenofovir disoproxil și a AINS poate crește riscul de insuficiență renală.
- Diuretice: pacienții cărora li se administrează diuretice, și dintre aceștia, în mod special cei care sunt deshidratați, prezintă un risc mai mare de dezvoltare a insuficienței renale, ca urmare a scăderii fluxului sanguin renal, provocat de inhibarea prostaglandinelor. Acești pacienți trebuie rehidratați înainte de a începe tratamentul concomitent și este necesară monitorizarea strictă a funcției renale după începerea tratamentului (vezi pct. 4.4). AINS pot reduce efectul diureticilor.
- Inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II: la pacienții cu insuficiență renală (de exemplu pacienți deshidratați și pacienți vârstnici), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist al angiotensinei II și a medicamentelor inhibitoare ale ciclooxigenazei poate duce la deteriorarea ulterioară a funcției renale, care poate include insuficiența renală acută. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent.
- Metotrexat, utilizat în doze mai mici de 15 mg pe săptămână: toxicitate hematologică crescută a metotrexatului, ca urmare a scăderii clearance-ului renal al acestuia indus de medicamentele antiinflamatoare, în general. Se impune monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în timpul primelor săptămâni de administrare concomitentă. Monitorizarea trebuie intensificată în cazul agravării, chiar ușoare, a funcției renale, precum și la vârstnici.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulceratii sau sângerare gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Pentoxifilină: risc crescut de sângerare. Trebuie intensificată monitorizarea clinică iar timpul de sângerare trebuie controlat mai frecvent.
- Zidovudină: risc de toxicitate crescută la nivelul liniilor celulare eritrocitare, din cauza acțiunii asupra

reticulocitelor, cu anemie severă, care se manifestă la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuată monitorizarea hemoleucogramei complete și a numărului de eritrocite după una sau două săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.

- Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor prin deplasarea acestora de pe locurile de legare de proteinele plasmatic.
- Glicozide cardioactive: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă congestivă, pot scădea rata filtrării glomerulare și pot crește concentrațiile plasmatic ale glicozidelor cardiace; totuși, interacțiunea farmacocinetică între ketoprofen și glicozidele active nu a fost demonstrată.

Administrări concomitente care trebuie avute în vedere

- Medicamente antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai ECA, diuretice): AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive. Tratamentul concomitent cu un AINS le poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare.
- Mifepristonă: teoretic, eficacitatea metodei contraceptive poate fi redusă, ca rezultat al proprietăților antiprostaglandinice ale medicamentelor antiinflamatoare (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic. Există unele dovezi care sugerează că administrarea concomitentă a AINS în ziua administrării dozei de prostaglandină nu influențează în mod negativ acțiunea mifepristonei sau prostaglandinei asupra maturării cervicale sau contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a avortului medical.
- Dispozitive intrauterine (DIU): eficacitatea dispozitivului poate fi redusă, cu risc crescut de sarcină.
- Ciclosporină și tacrolimus: tratamentul concomitent cu AINS poate duce la un risc crescut de nefrotoxicitate, în special la subiecții vârstnici.
- Trombolitice: risc crescut de sângerare.
- Medicamentele anticoagulante (ticlopidină și clopidogrel) și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: administrarea concomitentă a probenecidului poate reduce în mod marcat clearance-ul plasmatic al ketoprofenului și, în consecință, concentrațiile plasmatic ale ketoprofenului pot crește; această interacțiune poate fi determinată de un mecanism inhibitor asupra secreției tubulare renale și glucuronoconjugării și necesită ajustarea dozei de ketoprofen.
- Antibiotice chinolone: datele provenite de la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de apariție a convulsiilor în cazul administrării concomitente cu antibiotice chinolone. Pacienții cărora li se administrează AINS concomitent cu chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- Difenilhidantoină și sulfonamide: deoarece legarea ketoprofenului de proteinele plasmatic este crescută, poate fi necesară reducerea dozei de difenilhidantoină sau sulfonamide, dacă acestea se administrează concomitent.
- Gemeprost: eficacitate redusă a gemeprost.
- Trebuie evitat consumul de alcool.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie evitată administrarea ketoprofenului în primul și al doilea trimestru de sarcină.

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un efect negativ asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrionare.

Unele studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și malformație cardiacă și gastroschizis după administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a crescut de la mai puțin de 1 % la aproximativ 1,5 %. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine determină o creștere a avorturilor pre- și postimplantare și a letalității embrio-fetale.

În plus, la animalele cărora li s-au administrat inhibitori ai sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză s-a raportat o frecvență crescută a malformațiilor, incluzând malformații cardiovasculare.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea de ketoprofen poate cauza oligohidroaminos ca urmare a disfuncției renale fetale. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este, de obicei, reversibil odată cu întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări privind constricția canalului

arterial după tratament în cel de-al doilea trimestru, dintre care majoritatea cazurilor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Prin urmare, pe parcursul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ketoprofenul nu trebuie administrat numai dacă este neapărat necesar.

Dacă ketoprofenul este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau care se află în timpul primului sau celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai redusă iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligohidroamnios și constricția canalului arterial trebuie avută în vedere după expunerea la ketoprofen pentru mai multe zile, începând cu săptămâna 20 de sarcină. Tratamentul cu ketoprofen trebuie întrerupt dacă se descoperă oligohidroamnios sau constricția canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară (constricție/închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
 - disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios (vezi mai sus);
- mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:
- prelungirea posibilă a timpului de sângerare și un efect anticoagulant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.
 - inhibarea contracțiilor uterine, care poate duce la întârzierea declanșării sau la prelungirea travaliului.

Utilizarea medicamentului în apropierea nașterii poate duce la modificări hemodinamice ale circulației pulmonare la făt, cu consecințe grave asupra respirației.

Prin urmare, ketoprofenul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Nu există informații disponibile cu privire la excreția ketoprofenului în laptele matern. Ketoprofenul nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Utilizarea AINS poate reduce fertilitatea feminină și nu este recomandată la femeile care intenționează să rămână gravide.

Utilizarea Ketoprofen Dompé granule, similar oricăror medicamente inhibitoare ale sintezei de prostaglandine și ciclooxigenază, nu este recomandată la femeile care intenționează să rămână gravide.

Administrarea AINS, ca și cea a Ketoprofen Dompé granule, trebuie oprită la femeile cu probleme de fertilitate sau la femeile cărora li se efectuează teste de fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dacă după administrarea ketoprofenului apar simptome de somnolență, amețeli sau convulsii, trebuie evitată conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau efectuarea activităților care necesită un nivel crescut de vigilență.

Ketoprofen Dompé nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției unor reacții adverse cum sunt somnolență, amețeli, convulsii sau vedere încețoșată și trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, Ketoprofen Dompé 50 mg granule pentru soluție orală în plic poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvent observate evenimente adverse sunt de natură gastro-intestinală.

Clasificarea frecvențelor prevăzute:

foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (1/1000 și < 1/100), rare (1/10000 și ≤ 1/1000), foarte rare (≤ 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacții adverse au fost observate în cazul administrării ketoprofenului la adulți:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/ Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>						meningită aseptică limfangită
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>				anemie hemoragică		trombocitopenie, agranulocitoză, insuficiență a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, anemie aplastică, leucocitoză, purpură trombocitopenică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>						reacții anafilactice (inclusiv șoc), hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						hiperkaliemie, hiponatriemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<i>Tulburări psihice</i>						depresie, halucinații, confuzie, modificări ale dispoziției, agitație, insomnie. Un pacient adolescent care a luat o doză dublă față de cea recomandată în RCP a prezentat de asemenea anxietate și tulburări de comportament.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			cefalee, amețeli, vertij, somnolență	senzație de amorțeală	dischinezie, sincopă	convulsii, disgeuzie, tremor, hiperchinezie
<i>Tulburări oculare</i>				vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)		edem periorbital
<i>Tulburări acustice și</i>				tinitus		

<i>vestibulare</i>						
<i>Tulburări cardiace</i>						insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, palpitații și tahicardie
<i>Tulburări vasculare</i>					hipotensiune arterială	hipertensiune arterială, vasodilatație, vasculită (inclusiv vasculită leucocitoclastică)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				astm bronșic	edem laringian	bronhospasm (în special la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid acetilsalicilic și la alte AINS), rinită, dispnee, laringospasm, insuficiență respiratorie acută (s-a raportat un singur caz cu evoluție letală la un pacient cu astm bronșic cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		dispepsie, greață, durere abdominală vărsături	disconfort abdominal, constipație, diaree, flatulență, gastrită	ulcer peptic, colită, stomatită		gastralgie, agravare a colitei și a bolii Crohn, hemoragie gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală (uneori letală, în special la persoane vârstnice – vezi pct. 4.4), ulcer gastric, ulcer duodenal, pirozis, edem al cavității bucale, pancreatită, melenă, hematemeză, hiperclorhidrie, durere gastrică, gastrită erozivă, edem lingual
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Hepatită, valori serice crescute ale transaminazelor, bilirubinemie, icter		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			erupții cutanate tranzitorii, prurit			reacție de fotosensibilitate, alopecie, urticarie, angioedem, dermatită buloasă inclusiv sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell și necroliză epidermică toxică,

						eritem, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate maculo-papulare, purpură, pustuloză exantematoasă generalizată acută, dermatită
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					hematurie	insuficiență renală acută, nefrită tubulo-interstițială, nefrită sau sindrom nefritic, sindrom nefrotic, glomerulonefrită, retenție hidrică/sodică cu posibil edem, necroză tubulară acută, necroză papilară renală, oligurie, rezultate anormale ale testelor funcționale renale
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			edem, fatigabilitate, edem periferic, frisoane		astenia, edem facial.	
<i>Investigații diagnostice</i>				creștere în greutate		

Datele provenite din studiile clinice și epidemiologice sugerează faptul că administrarea unor AINS (în special în doze mari și pe o perioadă lungă de timp) poate fi asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse selectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate unele cazuri de supradozaj cu ketoprofen până la 2,5 .

În majoritatea cazurilor, simptomele observate au fost benigne și s-au limitat la letargie, somnolență, greață, vărsături, durere epigastrică, durere abdominală, cefalee, amețeli și diaree.

În supradozajul sever s-au observat cazuri de hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și hemoragie gastro-intestinală.

Pacienții trebuie transferați imediat la un centru de specialitate, pentru a începe tratamentul simptomatic.

Nu există niciun antidot specific în cazul supradozajului cu ketoprofen.

În cazul în care se suspectează un supradozaj masiv, se recomandă lavaj gastric precum și tratament simptomatic și de susținere pentru a compensa deshidratarea, a monitoriza excreția urinară și a corecta acidoza, dacă este necesar.

În caz de insuficiență renală, hemodializa poate fi utilă pentru a elimina medicamentul din corp.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare, antireumatice și nesteroidiene. Derivați ai acidului propionic.

ATC: M01AE03

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al AINS este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea enzimei ciclooxigenază.

În mod specific, se observă o inhibare a transformării acidului arahidonic în endoperoxidazele ciclice, PGG₂ și PGH₂, precursori ai prostaglandinelor PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și ai prostaciclinei PGI₂ și tromboxanilor (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei de prostaglandine poate interfera cu alți mediatori, cum sunt chininele, ceea ce determină o acțiune indirectă, pe lângă acțiunea directă.

Ketoprofenul lizinat prezintă un efect analgezic marcat, corelat atât cu efectul antiinflamator cât și cu un efect central.

Ketoprofenul lizinat exercită acțiune antipiretică, fără a interfera cu procesele de termoreglare fiziologice.

Manifestările inflamatorii asociate cu durere sunt remise sau ameliorate, favorizând mobilitatea articulară.

Efecte farmacodinamice

Ketoprofenul lizinat este sarea de lizină a acidului propionic 2-(3-benzoilfenil), un medicament analgezic, antiinflamator și antipiretic, care aparține clasei AINS (M01AE).

Ketoprofenul lizinat este mai solubil decât ketoprofenul acid.

Ketoprofenul lizinat atinge concentrația plasmatică a Ce50 de 0,3 mcg/ml în aproximativ 3 minute, demonstrând efectul său analgezic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketoprofenul lizinat are o solubilitate superioară ketoprofenului acid.

Absorbție

Forma pentru administrare orală permite prezența substanței active dizolvate deja în soluție apoasă și ulterior determină o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice și atingerea precoce a valorii maxime. Acest aspect este important din punct de vedere clinic, cu un debut mai rapid și o intensitate mai mare a efectului analgezic și antiinflamator.

Profilul cinetic la copii nu este diferit față de cel la adulți.

Distribuție

Administrarea repetată nu modifică cinetica medicamentului și nici nu produce acumulare.

Ketoprofenul se leagă în proporție de 95 - 99% de proteinele plasmatice. Concentrații semnificative de ketoprofen au fost identificate în țesutul amigdalian și în lichidul sinovial, după administrarea sistemică.

Metabolizare

Ketoprofenul este metabolizat în proporție mare: aproximativ 60-80% din substanța administrată pe cale sistemică este identificată sub formă de metaboliți în urină.

Eliminare

Eliminarea este rapidă și are loc în principal pe cale renală: 50% din substanța administrată pe cale sistemică este eliminată în urină în decurs de 6 ore.

Copii și adolescenți

Profilul cinetic la copii nu este diferit față de cel de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

DL₅₀ a ketoprofenului lizinat administrat pe cale orală la șobolan și șoarece este de 102 mg/kg și, respectiv, de 444 mg/kg, care corespunde la o doză activă de 30 - 120 de ori mai mare ca substanță antiinflamatoare și analgezică la animale. DL₅₀ a ketoprofenului lizinat administrat pe cale intraperitoenală la șobolan și șoarece a fost de 104 mg/kg și, respectiv, de 610 mg/kg.

Tratamentul prelungit cu ketoprofen lizinat administrat pe cale orală la șobolan, câine și maimuță în doze egale sau superioare dozelor terapeutice furnizate nu a determinat apariția niciunui fenomen toxic. La doze crescute au fost evidențiate modificări gastro-intestinale și renale, care pot fi atribuite reacțiilor adverse cunoscute provocate de către medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene la animal. În cadrul unui studiu de toxicitate prelungit efectuat la iepure cu ketoprofen administrat pe cale orală sau rectală, s-a demonstrat că administrarea rectală este mai bine tolerată, comparativ cu cea orală. În cadrul unui studiu de tolerabilitate efectuat la iepure, ketoprofenul lizinat administrat pe cale intramusculară s-a dovedit a fi bine tolerat.

Ketoprofenul lizinat s-a dovedit a fi nemutagen în cadrul testelor de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate efectuate cu ketoprofen la șoarece și șobolan au demonstrat absența efectelor carcinogene.

În ceea ce privește toxicitatea embrio-fetală și teratogenicitatea AINS la animale, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Clorură de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Glicirizinat de amoniu

Povidonă K 25

Zaharină sodică (E 954)

Aromă de mentă (extra 125) (Substanță (e) aromatică naturală(e), preparat(e) aromat(e), gumă arabică (E414), sucroză, fosfat de calciu (E341))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Data de expirare precizată pe etichetă este valabilă pentru medicamentele păstrate în mod corect în ambalajul

original, intact.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie litografată conținând 10, 20 și 30 plicuri cu două compartimente.

Granulele sunt ambalate în plicuri de 2 g, predivizate în două doze de câte 1 g.

Fiecare plic este format dintr-un strat triplu care constă în:

- a) un strat intern (în contact cu medicamentul) din polietilenă de joasă densitate
- b) un strat intermediar (din aluminiu)
- c) un strat extern din hârtie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via San Martino 12
20122, MI Milano
Italia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14599/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – August 2022

10. DATA REVIZUIRII (PARȚIALE) A TEXTULUI

Februarie 2024