

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketoprofen Dompé 50 mg granule drajefiate în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține: ketoprofen 50 mg (echivalent cu ketoprofen lizinat 80 mg)

Excipienți cu efect cunoscut:

Aspartam (E951)	0,70 mg
Glucoză	0,14 mg
Sucroză	12,32 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate în plic.

Granule de culoare albă până la crem.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ketoprofen Dompé se recomandă pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor acute de intensitate ușoară până la moderată, cum sunt cefaleea, odontalgia, dismenoreea, durerea cauzată de luxații sau entorse minore.

Ketoprofen Dompé este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Indicație	Grupa de vârstă	Doza	Durata
Tratamentul simptomatic al durerii	Adulți și adolescenți cu vârsta de peste 16 ani	1 plic ca doză unică, repetată de până la 2 ori pe zi, după necesități	Trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă, pe perioada cea mai scurtă necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai scurt de 8 ore.
Nu trebuie să se depășească doza zilnică maximă de 100 mg ketoprofen.

Ketoprofen Dompé este strict pentru utilizare de scurtă durată, 5 zile la adulți sau 3 zile la adolescenți. Dacă administrarea medicamentului este necesară timp de peste 5 zile la adulți sau 3 zile la adolescenți, sau dacă simptomele se agravează, trebuie să se consulte un profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Ketoprofen Dompé trebuie administrat cu prudență la vârstnici. Pacienții vârstnici trebuie să inițieze tratamentul la cea mai mică doză posibilă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Se pot lua în considerare ajustări particularizate numai după ce s-a stabilit buna tolerabilitate a medicamentului (vezi pct. 4.4).

Ketoprofen Dompé nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă (vezi pct. 4.4).

Ketoprofen Dompé nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Ketoprofen Dompé nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 16 ani.

Mod de administrare

Numai pentru administrare pe cale orală.

Conținutul plicului poate fi deșur direct pe limbă. Se dizolvă în salivă, prin urmare poate fi luat fără apă.

4.3 Contraindicații

Medicamentul nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă, la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate, cum sunt spasmul bronșic, crizele de astm, rinitele acute, urticaria, polipii nazali, angioedemul sau alte reacții alergice la ketoprofen sau la substanțe cu același mecanism de acțiune (de exemplu acidul acetilsalicilic sau alte AINS). La acești pacienți s-au observat reacții anafilactice severe, rareori letale (vezi pct. 4.8);
- pacienți cu astm bronșic în antecedente;
- insuficiență cardiacă severă;
- ulcer gastro-duodenal sau hemoragie active, sau antecedente de hemoragie recurentă/ulcer gastro-duodenal recurent (două sau mai multe episoade separate, confirmate, de sângerare sau ulcerare);
- antecedente de hemoragii gastro-intestinale, ulcerării sau perforării, sau dispepsie cronică;
- antecedente de sângerare sau perforație gastro-intestinală în urma tratamentului anterior cu AINS;
- leucopenie și deficiență plachetară;
- boală Crohn sau colită ulcerativă;
- gastrită;
- insuficiență hepatică severă (ciroză hepatică, hepatită severă);
- insuficiență renală severă;
- diateză hemoragică sau alte tulburări de coagulare, subiecți cu tulburări de hemostază;
- subiecți cărora li se administrează terapie intensivă cu diuretice;
- în al treilea trimestru de sarcină;

· copii cu vârsta mai mică de 16 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum utilizând cea mai mică doză eficientă, pe cea mai scurtă perioadă posibil necesară pentru controlarea simptomelor (vezi pct. 4.2 și secțiunile următoare privind riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Ketoprofen Dompé cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2.

Hemoragie, ulcerație și perforație gastro-intestinale: în timpul tratamentului cu orice AINS s-au raportat unele cazuri de hemoragii, ulcerații și perforații gastro-intestinale, potențial letale, în orice moment, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe.

La vârstnici și la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), riscul de sângerare, ulcerație sau perforație gastro-intestinale crește odată cu creșterea dozelor de AINS. Acești pacienți trebuie să inițieze tratamentul la cea mai mică doză posibilă.

La acești pacienți, precum și la pacienții cărora li se administrează doze mici de aspirină sau alte medicamente care pot crește riscul de episoade gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special pacienții vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragii gastro-intestinale), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele anticoagulante, cum este aspirina (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt susceptibili de a prezenta o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special a hemoragiei și perforației gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La unii pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu lizinat de ketoprofen s-au raportat sângerare gastro-intestinală, ocazional severă, și ulcere (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicamentul trebuie administrat sub supraveghere medicală atentă, iar medicul trebuie să evalueze schema terapeutică de urmat de la caz la caz.

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani.

Pacienți cu ulcerații gastro-duodenale active sau anterioare

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece pot determina exacerbarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8, „Reacții adverse”).

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

Pacienții cu boală gastro-intestinală activă sau în antecedente trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea unui eventual debut de tulburări digestive, în special sângerare gastro-intestinală.

Dacă la pacienții cărora li se administrează Ketoprofen Dompé survine sângerarea sau ulcerația gastro-intestinală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții cutanate

În cazuri foarte rare, în asocieră cu utilizarea de AINS au fost raportate reacții cutanate severe, dintre care unele letale, cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Pacienții par să prezinte un risc mai ridicat în stadiile incipiente ale tratamentului: în majoritatea cazurilor, reacția se manifestă în decursul primei luni de tratament. La primul debut al unei erupții cutanate tranzitorii, leziuni mucozale sau la oricare alte semne de hipersensibilitate, tratamentul cu Ketoprofen Dompé trebuie întrerupt.

Precauții

Disfuncții cardiovasculare, renale și hepatice

Ketoprofenul trebuie administrat cu deosebită precauție la pacienții cu funcție renală afectată, având în vedere că medicamentul este eliminat predominant prin rinichi.

La inițierea tratamentului, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză și nefroză, la pacienții cărora li se administrează terapie diuretică sau care suferă de insuficiență renală cronică, mai ales dacă sunt în vârstă. Administrarea de ketoprofen la acești pacienți poate cauza scăderea fluxului sangvin renal ca urmare a inhibării sintezei de prostaglandine, ceea ce poate determina insuficiență renală (vezi pct. 4.3, „Contraindicații”).

De asemenea, este necesară precauție la pacienții cărora li se administrează terapie cu diuretice sau la pacienții potențial hipovolemici, din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate.

La fel ca în cazul tuturor celorlalte AINS, medicamentul poate duce la concentrații crescute ale creatininemiei și uremiei.

Similar altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, acest medicament poate fi asociat cu reacții adverse care afectează sistemul renal, care pot duce la nefrită glomerulară, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

La fel ca în cazul altor AINS, acest medicament poate cauza mici creșteri tranzitorii ale valorilor unor parametri hepatici, precum și o creștere semnificativă a concentrațiilor ASAT (TGO) sau ALAT (TGP). În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt. În asocieră cu ketoprofenul s-au raportat cazuri de icter și hepatită. Totuși, incidența insuficienței hepatice acute per milion de ani tratament-pacienți a fost mai scăzută în cazul ketoprofenului, comparativ cu alte AINS și paracetamol.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la reducerea funcției renale, cardiovasculare și hepatice.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La fel ca în cazul altor AINS, la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă și cardiopatie ischemică cunoscută, arteriopatie periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu lizat de ketoprofen trebuie instituit numai după o evaluare atentă.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Datele epidemiologice și datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că administrarea unor AINS (în special în doze mari și pe o perioadă îndelungată) se poate asocia cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență

cardiacă). Totuși, riscul relativ al acestor evenimente a fost mai scăzut în asociere cu ketoprofenul comparativ cu alte AINS.

S-a raportat un risc crescut de fibrilație atrială în asociere cu administrarea de AINS.

Poate apărea hiperkaliemia, mai ales la pacienți cu diabet zaharat preexistent, insuficiență renală și/sau tratament asociat cu medicamente care favorizează hiperkaliemia (vezi pct. 4.5).

În aceste situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

Mascarea simptomelor infecțiilor pre-existente

Ketoprofen Dompé poate masca simptomele infecției, ceea ce poate întârzia inițierea tratamentului adecvat și, prin urmare, agrava evoluția infecției. Acest lucru a fost observat în asociere cu pneumonia bacteriană comunitară și complicațiile bacteriene ale varicelei. Dacă Ketoprofen Dompé este administrat pentru ameliorarea febrei sau durerii asociate cu infecția, se recomandă monitorizarea infecției. În ambulator, pacientul trebuie să ceară sfatul medicului dacă simptomele persistă sau se agravează.

Boli respiratorii

Similar tuturor AINS, administrarea de ketoprofen la pacienții cu astm bronșic sau cu diateză alergică poate declanșa crize de astm.

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală au risc mai crescut de alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS față de restul populației.

Administrarea acestui medicament poate declanșa crize de astm bronșic sau bronhospasm, șoc și alte fenomene alergice, în special la pacienți alergici la acid acetilsalicilic sau AINS. (Vezi pct. 4.3.) La persoanele astmatice și predispuse pot apărea crize bronhospastice, posibil șoc și alte fenomene de alergii, din cauza interacțiunii medicamentului cu metabolizarea acidului arahidonic.

Este necesară precauție la administrarea la pacienții cu evenimente alergice sau antecedente de alergii.

Tulburări de vedere

În caz de probleme legate de vedere, cum este vederea încețoșată, este necesară întreruperea tratamentului.

Ketoprofen Dompé trebuie administrat cu precauție pacienților care suferă de perturbări hematopoietice, lupus eritematos sistemic sau boala mixtă a țesutului conjunctiv.

Ketoprofen Dompé conține glucoză (conținută în aroma de lămâie verde)

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu sindromul rar de malabsorbție de glucoză-galactoză.

Ketoprofen Dompé conține sucroză (conținută în aroma de lămâie)

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu problemele ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază.

Ketoprofen Dompé conține sodiu (conținut și în aroma de lămâie verde, lămâie și Frescofort)

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare plic, adică practic „nu conține sodiu”.

Ketoprofen Dompé conține aspartam

Acest medicament conține 0,70 mg aspartam în fiecare plic.

Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate avea efecte nocive dacă aveți fenilcetonurie (PKU), o tulburare genetică rară în care fenilalanina se acumulează, deoarece organismul nu reușește să o elimine în mod corect.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri care trebuie evitate

- Alte AINS (inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2) sau salicilați în doză mare (> 3 g pe zi):

administrarea concomitentă a unor AINS diferite poate crește riscul de sângerare și ulcere gastro-intestinale din cauza unui efect sinergic.

- Anticoagulante (heparină și warfarină): AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4). Există un risc crescut de sângerare din cauza inhibării funcției plachetare și lezionării mucoasei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.
- Antiagregante plachetare (de exemplu, ticlopidină și clopidogrel): risc crescut de sângerare din cauza inhibării funcției plachetare și lezionării mucoasei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.
- Litiu (descriș împreună cu diferite AINS): AINS determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale litiului (ca urmare a excreției renale reduse a litiului), care pot atinge niveluri toxice. Prin urmare, acest parametru trebuie monitorizat, iar doza de litiu trebuie ajustată în timpul și în urma tratamentului cu ketoprofen și alte AINS.
- Metotrexat administrat 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 din cauza dislocării proteinelor plasmatice legate de metotrexat și diminuării clearance-ului renal al acestuia, ca urmare a acțiunii substanțelor antiinflamatoare în general. Se va asigura un interval de cel puțin 12 ore între întreruperea sau inițierea tratamentului cu ketoprofen și administrarea de metotrexat.
- Hidantoină și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot crește.

Asocieri care necesită prudență

Medicamente sau categorii terapeutice care pot favoriza hiperkaliemia:

unele medicamente sau categorii terapeutice, și anume clorură de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparină (cu greutate moleculară mică sau nefracționată), ciclosporină, tacrolimus și trimetorpim, pot favoriza hiperkaliemia. Debutul hiperkaliemiei poate depinde de prezența de cofactori. Riscul este mai mare atunci când medicamentele menționate mai sus sunt administrate concomitent.

- Tenofovir: administrarea concomitentă de fumarat de tenofovir disoproxil și AINS poate crește riscul de insuficiență renală.
- Zidovudină: risc de toxicitate eritrocitară crescută, din cauza acțiunii asupra reticulocitelor, cu anemie severă care se manifestă la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Hemoleucograma și valoarea reticulocitelor trebuie monitorizate timp de 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.
- Diuretice: pacienții care utilizează diuretice, printre care în special pacienții deosebit de deshidratați, prezintă un risc mai mare de a dezvolta insuficiență renală în urma scăderii fluxului sangvin renal cauzat de inhibarea prostaglandinelor. Acești pacienți trebuie rehidratați înainte de inițierea tratamentului concomitent și funcția renală trebuie monitorizată atent după începerea tratamentului (vezi pct. 4.4). AINS pot reduce efectul diureticilor.
- Inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II: la pacienții cu funcție renală afectată (de exemplu, pacienți deshidratați și pacienți vârstnici), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II și a inhibitorilor de ciclooxygenază poate duce la deteriorarea ulterioară a funcției renale, inclusiv la posibila insuficiență renală acută. Prin urmare, această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat.
- Corticosteroizi: risc crescut de apariție a ulcerăției sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
- Metotrexat, administrat în doze mai mici de 15 mg/săptămână: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului ca urmare a scăderii clearance-ului renal al acestuia, din cauza acțiunii substanțelor antiinflamatoare în general. În primele săptămâni de tratament concomitent, hemoleucograma completă trebuie monitorizată săptămânal. Dacă există o agravare, chiar și ușoară, a funcției renale sau dacă pacientul este vârstnic, monitorizarea trebuie efectuată mai frecvent.
- Pentoxifilină: risc crescut de sângerare. Sunt necesare monitorizarea clinică mai frecventă și controlarea timpului de sângerare.
- Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor, prin dislocarea lor de pe situsurile

de legare de proteinele plasmatice.

- Glicozide cardiotonice: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă congestivă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile glicozidelor cardiotonice; cu toate acestea, interacțiunea farmacocinetică dintre ketoprofen și glicozidele active nu a fost demonstrată.

Asocieri de care trebuie să se țină cont

- Medicamente antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice): AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive. Tratamentul cu un AINS poate reduce efectul antihipertensiv al acestora prin inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare.
- Mifepristonă: AINS pot reduce în mare măsură efectele mifepristonei.
- Dispozitive intrauterine (DIU): eficacitatea dispozitivului poate fi redusă, determinând un risc crescut de sarcină.
- Ciclosporină și tacrolimus: tratamentul concomitent cu AINS poate determina un risc crescut de nefrotoxicitate, în special la pacienții vârstnici.
- Medicamente trombolitice: risc crescut de sângerare.
- Medicamente anticoagulante (ticlopidină și clopidogrel) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: administrarea concomitentă de probenecid poate reduce semnificativ clearance-ul plasmatic al ketoprofenului; prin urmare, pot crește concentrațiile plasmatiche ale ketoprofenului.
- Antibiotice chinolone: datele din studiile la animale indică faptul că AINS pot determina creșterea riscului de convulsii asociat cu antibioticele chinolone. Pacienții tratați concomitent cu AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.
- Difenilhidantoină și sulfonamide: întrucât legarea de proteine a ketoprofenului este ridicată, poate fi necesară reducerea dozei de difenilhidantoină sau de sulfonamide, dacă se administrează concomitent.
- Gemeprost: eficacitate redusă a gemeprost.
- Trebuie evitat consumul de alcool etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea de ketoprofen în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină trebuie evitată.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare.

Unele studii epidemiologice sugerează creșterea riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis în urma utilizării inhibitorilor sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește odată cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor determină creșterea numărului de avorturi pre- și postimplant și a mortalității embrio-fetale.

În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză s-a raportat o frecvență crescută a malformațiilor, inclusiv cele cardiovasculare.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea Ketoprofen Dompé poate cauza oligohidramnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Acesta poate apărea la scurt timp de la inițierea tratamentului și este, de obicei, reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, a fost raportată constricția ductului arterial în urma tratamentului administrat în al doilea trimestru de sarcină; majoritatea cazurilor s-au rezolvat prin oprirea tratamentului. Prin urmare, în primul și al doilea trimestru de sarcină, ketoprofenul nu se administrează decât dacă este absolut necesar. Dacă se administrează ketoprofen unei femei care intenționează să rămână gravidă sau se află în primul sau al doilea trimestru de sarcină, doza va fi cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă. Monitorizarea prenatală pentru a depista oligohidramnios și constricția ductului arterial trebuie avută în vedere după expunerea la Ketoprofen Dompé, timp de câteva zile, începând din a 20- săptămână de sarcină. Tratamentul cu Ketoprofen Dompé trebuie întrerupt dacă se constată oligohidramnios sau constricția ductului arterial.

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

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală cu oligohidramnios (vezi mai sus).

La sfârșitul sarcinii, mama și nou-născutul pot fi expuși la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare și un efect antiagregant care poate surveni chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

Utilizarea medicamentului în apropierea termenului nașterii poate cauza modificări hemodinamice ale circulației pulmonare la copilul nenăscut, cu consecințe grave asupra respirației.

Prin urmare, este contraindicată administrarea de ketoprofen în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la excreția ketoprofenului în laptele matern.

Ketoprofenul nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Utilizarea de AINS poate afecta fertilitatea la femei și nu se recomandă la femeile care intenționează să rămână gravide.

La fel ca în cazul oricărui medicament inhibitor al sintezei prostaglandinelor și al ciclooxigenazei, nu se recomandă utilizarea Ketoprofen Dompé la femei care intenționează să rămână gravide.

Administrarea de AINS, precum și de Ketoprofen Dompé, trebuie întreruptă la femeile cu probleme de fertilitate sau la femeile cărora li se efectuează teste privind fertilitatea.

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

Pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la posibilitatea survenirii de somnolență, amețelă sau convulsii și instruiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, Ketoprofen Dompé poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastro-intestinală.

Clasificarea frecvenței estimate:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost observate următoarele reacții adverse asociate cu utilizarea de ketoprofen 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 medulară, 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, hiponatremie (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<i>Tulburări psihice</i>						depresie, halucinații, confuzie, dispoziție schimbătoare, agitație, insomnie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			durere de cap, amețeală, vertij, somnolență	parestezie	diskinezie, sincopă	convulsii, disgeuzie, tremor, hiperkinezie
<i>Tulburări oculare</i>				vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)		edem periorbital
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				tinitus		
<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	edem laringian	bronhospasm (în special la pacienții cu hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic și la alți AINS), rinită, dispnee, laringospasm, insuficiență respiratorie acută (s-a raportat un singur caz, cu evoluție letală, la un pacient astmatic cu sensibilitate la aspirină)

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		dispepsie, greață, durere abdominală, vărsături	disconfort abdominal, constipație, diaree, flatulență, gastrită	ulcer gastro-duodenal, colită, stomatită		gastralgie, agravarea colitei și a bolii Crohn, sângerare gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală (uneori letală, în special la persoanele în vârstă – vezi pct. 4.4), ulcer gastric, ulcer duodenal, pirozis, edem bucal, pancreatită, melenă, hematemeză, hiperclorhidrie, durere gastrică, gastrită erozivă, edemul limbii
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				hepatită, valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale bilirubinei sanguine, icter		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			erupții cutanate tranzitorii, prurit			reacții de fotosensibilitate, alopecie, urticarie, angioedem, dermatită buloasă inclusiv sindrom Stevens-Johnson, sindromul lui Lyell și necroliză epidermică toxică, eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculopapulară, purpură, pustuloză exantematică 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 de apă/sodiu cu potențial edem, necroză tubulară acută, necroză papilară renală, oligurie, valori anormale la testele funcționale renale
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			edem, oboseală, edem periferic, frisoane		astenie, edem facial	
<i>Investigații diagnostice</i>				creștere în greutate		

Datele epidemiologice și datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că administrarea unor AINS (în special în doze mari și pe o perioadă îndelungată) se poate asocia cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

S-au raportat unele cazuri de supradozaj cu ketoprofen, cu până la 2,5 g.

În majoritatea cazurilor, simptomele observate au fost benigne și s-au limitat la letargie, somnolență, greață, vomă, dureri epigastrice, dureri abdominale, cefalee, amețală și diaree.

În situațiile de supradozaj grav s-au observat cazuri de hipotensiune arterială, detresă respiratorie și sângerare gastro-intestinală.

Pacienții trebuie transferați imediat la un centru specializat pentru a începe tratamentul simptomatic.

Nu există antidoturi specifice în caz de supradozaj cu ketoprofen.

În eventualitatea în care se suspectează un supradozaj masiv, se recomandă spălături gastrice, precum și tratament simptomatic și de susținere pentru compensarea deshidratării, monitorizarea excreției urinare și corectarea acidozei, dacă este necesar.

În eventualitatea insuficienței renale, hemodializa se poate dovedi utilă pentru eliminarea medicamentului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice. Derivați ai acidului propionic, codul ATC: M01AE03

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al AINS constă în reducerea sintezei prostaglandinelor prin inhibarea enzimei ciclooxigenază.

În mod specific, se poate observa o inhibare a transformării acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici PGG₂ și PGH₂, precursori ai prostaglandinelor PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și ai prostacilinei PGI₂ și tromboxanilor (TxA₂ și TxB₂). În această privință, ketoprofenul este mai eficace decât ibuprofenul în inhibarea agregării plachetare și a sintezei tromboxanilor.

Mai mult, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate interacționa cu alți mediatori, cum sunt chininele, cauzând o acțiune indirectă, în plus față de acțiunea directă.

Ketoprofenul lizinat are un efect analgezic mai marcat, un raport mai mare între efectul antiinflamator și cel analgezic decât alte AINS, corelat cu efectul său central.

Lizinatul de ketoprofen exercită activitate antipiretică fără a interfera cu procesele normale de termoreglare. Efectele asupra durerii tonice și fazice pot fi mediate printr-o interacțiune lateralizată între sistemele de fibre C și cele de fibre Aδ, la nivel vertebral sau periferic.

Manifestările inflamatoare dureroase sunt eliminate sau ameliorate, favorizând mobilitatea articulară.

Efecte farmacodinamice

Lizinatul de ketoprofen este sarea de lizină a acidului 2-(3-benzoilfenil) propionic, un medicament analgezic, antiinflamator și antipiretic aparținând clasei AINS (M01AE).

Ketoprofenul sub formă de lizinat este mai solubil decât ketoprofenul sub formă de acid. S-a demonstrat că lizinatul are un efect protector asupra mucoasei gastrice, îmbunătățind tolerabilitatea gastro-intestinală comparativ cu ketoprofenul, ibuprofenul și ibuprofenul arginat.

Lizinatul de ketoprofen atinge concentrația plasmatică eficace CE_{50} de 0,3 mcg/ml în aproximativ trei minute, demonstrându-și efectul analgezic. Prin urmare, ketoprofenul cu administrare orală determină o ameliorare semnificativ mai rapidă a durerii după prima doză la pacienții cu leziuni traumatice (cu 1,1 ore) comparativ cu ibuprofenul, și mai eficace, cu o durată mai lungă (8 ore) a efectului analgezic comparativ cu paracetamolul la reducerea durerii postoperatorii.

Eficacitatea clinică a ketoprofenului cu administrare orală în ameliorarea durerii de origine traumatică sau osteoarticulară și în îmbunătățirea stării funcționale a fost semnificativ superioară celei a ibuprofenului și a diclofenacului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lizinatul de ketoprofen are solubilitate mai mare decât ketoprofenul sub formă de acid.

Absorbție

Forma farmaceutică concepută pentru administrare orală permite ingerarea substanței active aflate în soluția apoasă, ceea ce determină succesiv o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatică și atingerea rapidă a concentrației plasmatică maxime. Acest aspect cu caracter neclinic se manifestă printr-un debut mai rapid și o mai mare intensitate a efectului analgezic și antiinflamator.

Distribuție

Administrarea în doze repetate nu modifică cinetica medicamentului și nu cauzează acumularea acestuia.

Ketoprofenul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 95-99%. În urma administrării sistemice, s-au detectat concentrații semnificative de ketoprofen în țesutul amigdalian și în lichidul sinovial.

Metabolizare

Ketoprofenul este intens metabolizat: aproximativ 60-80% din medicamentul administrat sistemic se regăsește nemodificat în urină, sub formă de metaboliți.

Eliminare

Eliminarea este rapidă și are loc în principal prin sistemul renal: 50% din medicamentul administrat sistemic este excretat în urină în decurs de 6 ore.

Copii și adolescenți

Profilul cinetic la copii nu diferă de cel la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doza letală DL_{50} de lizinat de ketoprofen administrată pe cale orală la șobolan și șoarece a fost de 102 și respectiv 444 mg/kg, reprezentând echivalentul multiplicat de 30-120 ori al dozei active antiinflamatoare și analgezice la animale. Doza letală DL_{50} de lizinat de ketoprofen administrată pe cale intraperitoneală a fost de 104 mg/kg la șobolan și de 610 mg/kg la șoarece.

Tratamentul prelungit cu lizinat de ketoprofen la șobolan, câine și maimuță, administrat pe cale orală, la doze egale sau mai mari decât dozele terapeutice recomandate, nu a cauzat apariția de efecte toxice. La doze mari, s-au constatat modificări la nivel renal și gastro-intestinal, raportabile la reacțiile adverse cunoscute,

cauzate animalelor de medicamentul antiinflamator nesteroidian. Într-un studiu de toxicitate prelungită efectuat la iepure cu ketoprofen administrat pe cale orală sau rectală, s-a demonstrat că ketoprofenul este mai bine tolerat după administrarea pe cale rectală, față de administrarea pe cale orală. Într-un studiu de tolerabilitate efectuat la iepure, s-a demonstrat că lizinatul de ketoprofen administrat intramuscular a fost bine tolerat.

Lizinatul de ketoprofen s-a dovedit a nu fi mutagen la testele de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Studiile de carcinogenitate efectuate cu ketoprofen la șoarece și șobolan au indicat absența efectelor carcinogene.

În ce privește toxicitatea și teratogenitatea embrio-fetală cauzată de AINS la animale, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Povidonă (E1201)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Hipromeloză
Copolimer metacrilat butilat bazic
Laurilsulfat de sodiu
Acid stearic (E570)
Stearat de magneziu (E572)
Aspartam (E951)
Manitol (E421)
Xilitol (E967)
Talc (E553B)

Aromă

Aromă de lămâie verde (conține maltodextrină, amidon modificat E1450, glucoză, butil hidroxianisol E320, ulei de bergamotă, sodiu)

Aromă de lămâie (conține sucroză, maltodextrină, amidon modificat E1450, sodiu)

Aromă Frescofort (conține gumă arabică, sodiu)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

12 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri opace din PE/Al/PET.

Mărime de ambalaj: 10 plicuri

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15371/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024