Ketesse

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ketesse 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient : 25 mg de dexkétoprofène sous forme de dexkétoprofène trométamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés blancs, ronds, pelliculés avec une barre de cassure aux côtés convexes.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de douleurs d'intensité légère à modérée, telles que les douleurs musculo-squelettiques, les dysménorrhées, les maux de dents.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes
Selon la nature et la sévérité de la douleur, la posologie recommandée est habituellement de 25 mg toutes les 8 heures. La dose quotidienne totale ne peut dépasser 75 mg.
Les effets indésirables peuvent être minimalisés en utilisant la dose efficace la plus faible possible, pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).
Le dexkétoprofène n'est pas prévu pour un usage à long terme et le traitement doit se limiter à la période symptomatique.

Sujets âgés
Chez les patients âgés on recommande de débuter le traitement par la dose la plus faible du schéma posologique (50 mg par jour au total). Cette dose peut être augmentée jusqu'à la dose recommandée pour la population générale, mais seulement une fois que la tolérance générale est établie.

Insuffisance hépatique:
Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent commencer leur traitement en prenant de faibles doses (50 mg par jour au total) et faire l'objet d'une surveillance attentive. Les comprimés de Ketesse ne doivent pas être administrés en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale:
La dose initiale doit être réduite à 50 mg par jour au total chez les patients à la fonction rénale légèrement compromise (clairance de la créatinine de 60 à 89 ml/min) (voir rubrique 4.4). Le dexkétoprofène ne doit pas s'administrer aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
Le dexkétoprofène n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent. Dès lors, sa sécurité et son efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies et le produit ne peut pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration
Le comprimé doit être pris avec une quantité suffisante de liquide (p.ex. un verre d'eau). L'administration concomitante avec la nourriture retarde la vitesse d'absorption du médicament (voir Propriétés pharmacocinétiques); de ce fait, en cas de douleur aiguë, il est recommandé d'administrer le produit au minimum 30 minutes avant les repas.

4.3 Contre-indications

Le dexkétoprfène ne peut pas être administré dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la substance active, à d'autres AINS, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- patients chez qui des substances qui ont une action similaire (p.ex. acide acétylsalicylique, ou autres AINS) provoquent des crises d'asthme, de bronchospasme, de rhinite aiguë, ou entraînent des polypes nasaux, de l'urticaire ou de l'oedème angioneurotique.
- réactions photo-allergiques ou phototoxiques connues lors d'un traitement au moyen de kétoprofène ou de fibrates.
- patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale au cours d'un précédent traitement par un AINS
- patients présentant un ulcère peptique actif/une hémorragie gastro-intestinale ou un quelconque antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale.
- patients souffrant de dyspepsie chronique.
- patients présentant d'autres saignements actifs ou des troubles de la coagulation.
- patients avec une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse.
- - patients avec une insuffisance cardiaque sévère.
- patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min).
- patients avec une fonction hépatique sévèrement altérée (score Child-Pugh de 10 à 15).
- patients avec une diathèse hémorragique et autres troubles de la coagulation.
- patients souffrant de déshydratation sévère (suite à des vomissements, des diarrhées ou un apport insuffisant de liquides).
- pendant le troisième trimestre de la grossesse et la période d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administrer avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allergie.
L'utilisation simultanée du dexkétoprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée.
Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible possible pendant le temps le plus court possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Sécurité gastro-intestinale
Ont été rapportées avec tous les AINS: Des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales, à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Lorsqu'il se produit une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale chez des patients recevant du dexkétoprofène, le traitement doit être arrêté.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec des doses croissantes d'AINS, chez les patients avec

antécédents d'ulcère, en particulier si ce dernier est compliqué par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les sujets âgés.
Sujets âgés : Chez le sujet âgé, les effets indésirables aux AINS sont plus fréquents, en particulier l'hémorragie et la perforation gastro-intestinale qui peuvent s'avérer fatales (voir rubrique 4.2). Ces patients doivent commencer le traitement avec la plus petite dose disponible.

Comme il est recommandé pour tous les AINS, il convient d'analyser tout antécédent d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcère peptique afin de s'assurer de leur guérison totale, avant d'instaurer un traitement par dexkétoprofène.
On sera particulièrement attentif à l'apparition de troubles digestifs, spécialement d'hémorragie gastro-intestinale chez des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents d'affections gastro-intestinales.
Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car leur affection peut être exacerbée (voir rubrique 4.8).

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par ex.: le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, mais aussi pour les patients qui doivent recevoir en même temps une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients avec antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier une hémorragie gastro-intestinale), en particulier dans les premiers stades du traitement.
La prudence est recommandée chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants qui pourraient augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie, par exemple les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Sécurité rénale
Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale. Chez ces patients, l'utilisation d'AINS peut résulter en une détérioration de la fonction rénale, une rétention hydrique et un œdème. La prudence est également indiquée chez les patients traités par diurétiques ou chez les patients qui pourraient développer une hypovolémie, vu le risque majoré de néphrotoxicité.
Il faut veiller à un apport adéquat de liquides pendant le traitement afin de prévenir la déshydratation et le risque augmenté de néphrotoxicité qui peut y être associé.

Comme tous les AINS, ce médicament peut augmenter l'urémie et la créatininémie. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut provoquer des effets indésirables sur le système rénal, susceptibles d'aboutir à une néphrite glomérulaire, à une néphrite interstitielle, à une nécrose papillaire rénale, à un syndrome néphrotique et à l'insuffisance rénale aiguë.
Les patients âgés sont davantage susceptibles de souffrir d'un trouble de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Sécurité hépatique
Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique.
Comme les autres AINS, ce médicament peut provoquer de faibles élévations transitoires de certains paramètres hépatiques, et des augmentations significatives des SGOT et SGPT. Dans le cas d'une augmentation marquée de tels paramètres, le traitement doit être interrompu.

Les patients âgés sont davantage susceptibles de souffrir d'un trouble de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Sécurité cardiovasculaire et cérébrovasculaire
Une surveillance et des conseils adéquats sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée. Une prudence spéciale s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque, en particulier ceux ayant déjà présenté des épisodes d'insuffisance cardiaque, parce qu'il existe un risque accru de déclencher une insuffisance cardiaque, une rétention hydrique et de l'œdème ayant été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de fortes doses et de traitement à long terme) peut être associée à un risque légèrement majoré d'incidents thrombotiques artériels (par exemple, infarctus myocardique ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour exclure ce risque en cas d'utilisation de dexkétoprofène.

Par conséquent, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique connue, une maladie artérielle périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ne doivent être traités par dexkétoprofène qu'après une évaluation soigneuse. Une évaluation similaire doit être effectuée avant d'instaurer un traitement à plus long terme chez les patients présentant des facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire (par ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités avec du dexkétoprofène. Le syndrome de Kounis a été défini comme l'apparition de symptômes cardiovasculaires, secondaire à une réaction allergique ou hypersensible, associée à une contraction des artères coronaires et qui peut provoquer un infarctus du myocarde.

Tous les AINS non sélectifs peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et allonger le temps de saignement en inhibant la synthèse des prostaglandines. Il est dès lors déconseillé d'utiliser le dexkétoprofène chez des patients qui reçoivent un autre traitement qui interfère avec l'hémostase, comme la warfarine ou autres dérivés de la coumarine ou de l'héparine (voir rubrique 4.5).

Les patients âgés sont davantage susceptibles de souffrir d'un trouble de la fonction cardiovasculaire (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées
De graves réactions cutanées dont certaines fatales, notamment une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés dans de très rares cas en association avec l'utilisation d'AINS. Les patients semblent courir le plus haut risque de présenter ces réactions en tout début de traitement, la réaction débutant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente
Le dexkétoprofène peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de pneumonies communautaires d'origine bactérienne et de complications bactériennes de la varicelle. Lorsque ce médicament est administré pour soulager la douleur liée à une infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous. Jusqu'à présent, le rôle contributif des AINS dans l'aggravation de ces infections n'a pas pu être exclu. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation du dexkétoprofène en cas de varicelle.

Autres informations
Une prudence particulière est requise chez les patients présentant:

- un trouble congénital du métabolisme des porphyrines (par ex. porphyrie intermittente aiguë)
- une déshydratation
- immédiatement après une chirurgie majeure

Si le médecin estime qu'un traitement de longue durée au moyen de dexkétoprofène est nécessaire, la fonction hépatique, la fonction rénale et la numération/formule sanguine doivent être régulièrement surveillées.

Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë (choc anaphylactique par ex.) ont été observées à de très rares occasions. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité grave faisant suite à la prise du dexkétoprofène. En fonction des symptômes, les mesures médicales requises devront être prises par des professionnels de la santé spécialisés.

Les patients souffrant d'asthme en combinaison avec une rhinite chronique, une sinusite chronique, et/ou une polypose nasale ont un risque plus élevé d'allergie à l'acide acétylsalicylique et/ou aux AINS que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut provoquer des crises d'asthme ou des bronchospasmes, en particulier chez les personnes allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Le dexkétoprofène doit être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles hématopoïétiques, de lupus érythémateux disséminé ou de connectivite mixte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

Population pédiatrique
La sécurité d'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été établie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions suivantes sont d'application pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en général :

Associations déconseillées:

- Autres AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) et les doses élevées de salicylés (≥ 3 g/jour): l'administration concomitante de

plusieurs AINS peut majorer le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux par un effet de synergie.

- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4) en raison de la liaison élevée aux protéines plasmatiques du dexkétoprofène ainsi que de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale. Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un monitorage des valeurs biologiques s'imposent.
- Héparines: augmentation du risque d'effet hémorragique (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale). Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un monitorage des valeurs biologiques s'imposent.
- Corticostéroïdes: il existe un risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Lithium (décrit pour différents AINS): les AINS accroissent les taux sanguins de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Ce paramètre requiert donc une surveillance lors de l'initialisation, de l'ajustement et de l'arrêt d'un traitement par dexkétoprofène.
- Méthotrexate utilisé aux doses élevées de 15 mg/semaine ou davantage: accroissement de la toxicité

hématologique du méthotrexate suite à une diminution de sa clairance rénale par les agents anti-inflammatoires en général.

- Hydantoïnes et sulfamides: risque d'augmenter les effets toxiques de ces substances.

Associations nécessitant la prudence:

- Diurétiques, IEC, aminoglycosides antibactériens et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II: le dexkétoprofène peut réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (par exemple des patients déshydratés ou des patients âgés à fonction rénale compromise), l'administration concomitante d'agents qui inhibent la cyclooxygénase et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminoglycosides antibactériens peut se traduire par une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, qui est habituellement réversible. En cas de prescription combinée de dexkétoprofène et d'un diurétique, il est indispensable de s'assurer que le patient est hydraté de manière adéquate et de surveiller la fonction rénale en début de traitement (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Méthotrexate, à doses inférieures à 15 mg/semaine: augmentation de la toxicité hématologique du

méthotrexate par diminution de sa clairance rénale sous l'effet des anti-inflammatoires en général.
Surveillance hebdomadaire de la numération sanguine pendant les premières semaines d'administration de la combinaison.
Surveillance accrue en présence d'une fonction rénale même légèrement altérée, ainsi que chez les sujets âgés.

- Pentoxyfilline: risque accru de saignement. Renforcer la surveillance clinique et vérifier plus souvent le temps de saignement.
- Zidovudine: risque d'accroissement de la toxicité sur la lignée érythrocytaire par action sur les

réticulocytes, et anémie sévère survenant une semaine après le début de l'administration des AINS.

Vérifier la numération de la formule sanguine totale et celle des réticulocytes une ou deux semaines après le début de l'administration des AINS.

- Sulfonylurées: les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par déplacement des sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Associations à prendre en considération :

- Bêta-bloquants : un traitement par AINS peut réduire l'effet antihypertenseur en inhibant la synthèse

des prostaglandines.

- Ciclosporine et tacrolimus : les AINS risquent de renforcer la néphrotoxicité par des effets médiés par les prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement combiné, il convient de mesurer la fonction

rénale.

- Thrombolytiques : risque accru de saignement.
- Antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI): risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Probénécid : les concentrations plasmatiques de dexkétoprofène peuvent être augmentées ; cette

interaction peut être due à un mécanisme inhibiteur au site de la sécrétion tubulaire rénale et de la glucuronoconjugaison, et exige des ajustements de la dose de dexkétoprofène.

- Glycosides cardiaques : les AINS peuvent augmenter la concentration plasmatique des glycosides.
- Mifépristone : il existe un risque théorique que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase puissent altérer l'efficacité de la mifépristone. Des données limitées suggèrent que la co-administration d'AINS le jour de l'administration de prostaglandines n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de la grossesse.Antibiotiques de la famille des quinolones : des données chez l'animal indiquent que de hauts dosages de quinolones associés aux AINS peuvent augmenter le risque de développer des convulsions.
- Ténofovir : l'utilisation concomitante d'AINS peut augmenter l'azote uréïque et la créatinine plasmatiques, la fonction rénale doit être surveillée afin de contrôler une influence synergique potentielle sur la fonction rénale.
- Déférasirox : l'utilisation concomitante d'AINS peut augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est combiné à de telles substances.
- Pémétrexed : l'utilisation concomitante d'AINS peut diminuer l'élimination de pémétrexed. Il faut donc être prudent lors de l'administration de doses élevées d'AINS. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 45 à 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétrexed et de doses d'AINS doit être évitée pendant 2 jours avant et 2 jours après l'administration de pémétrexed.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Le dexkétoprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse et de la lactation (voir rubrique 4.3).

Grossesse
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet préjudiciable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données émanant d'études épidémiologiques suscitent une inquiétude concernant une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1% jusqu'à environ 1,5%. Le risque augmente apparemment avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines se traduit par une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité des embryons et des fœtus. En outre, on a fait état d'incidences accrues de diverses malformations, notamment de malformations cardiovasculaires, chez des animaux auxquels on a administré un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique. Néanmoins, les études animales menées avec le dexkétoprofène n'ont pas révélé de toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). À partir de la 20e semaine de la grossesse, l'utilisation de dexkétoprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale foetale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart de ces cas étaient résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le dexkétoprofène ne devrait pas être administré pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, à moins qu'il ne soit manifestement nécessaire. Si on utilise du dexkétoprofène chez une femme qui essaie de concevoir ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la dose doit être maintenue au niveau le plus faible possible et la durée du traitement doit être la plus courte possible. Une surveillance prénatale d'oligoamnios et de constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à dexkétoprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de grossesse. Le traitement avec dexkétoprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:
- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);

Ils exposent la mère et le nouveau-né en fin de grossesse à:
- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même après une faible dose;
- une inhibition des contractions utérines se traduisant par un retard ou un allongement du travail.

Allaitement
On ignore si le dexkétoprofène est excrété dans le lait humain. Son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité
Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'utilisation du dexkétoprofène peut altérer la fertilité des femmes et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui éprouvent des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens pour l'infertilité, il faut envisager d'arrêter le dexkétoprofène.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le dexkétoprofène a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, en raison de la possibilité de vertiges ou de somnolence.

4.8 Effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous sont repris les effets indésirables rapportés comme étant au moins potentiellement liés au dexkétoprofène dans des études cliniques, autant que les effets indésirables rapportés après la mise en vente des comprimés du dexkétoprofène, classés par systèmes d'organes et par ordre de fréquence.

Systèmes d'organes	**Fréquent (≥1/100 à <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)**	**Rare (≥1/10.000 à <1/1.000)**	**Très rare (<1/10.000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

Affections hématologiques et du système lymphatique	---	---	---	Neutropénie, thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire	---	---	Oedème laryngé	Réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	---	---	Anorexie	---	
Affections psychiatriques	---	Insomnies, anxiété	---	---	
Affections du système nerveux	---	Céphalées, étourdissements, somnolence	Paresthésies, syncope	---	
Affections oculaires	---	---	---	Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	---	Vertiges	---	Acouphènes	
Affections cardiaques	---	Palpitations	---	Tachycardie	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	---	Bouffées vasomotrices	Hypertension	Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	---	---	Bradypnée	Bronchospasme, dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Nausées et/ou vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie	Gastrite, constipation, sécheresse buccale, flatulences	Ulcère peptique, hémorragie ou perforation d'ulcère peptique (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires	---	---	Lésions hépatocellulaires		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	---	Rash	Urticaire, acné, augmentation de la sudation	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-oedème, oedème facial, réactions de photosensibilité, prurit	Érythème pigmenté fixe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	---	---	Dorsalgies	---	
Affections du rein et des voies urinaires	---	---	Insuffisance rénale aiguë, polyurie	Néphrite ou syndrome néphrotique	
Affections des organes de reproduction et du sein	---	---	Troubles menstruels, troubles prostatiques	---	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	---	Fatigue, douleurs, asthénie, raideur, malaise	Oedème périphérique	---	
Investigations	---	---	Tests fonctionnels hépatiques anormaux	---	

La plupart des effets indésirables fréquemment observés sont d'origine gastro-intestinale.
Il peut se produire des ulcères peptiques, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale, parfois fatals, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la flatulence, de la constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématémèse, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de colite et de maladie de Crohn (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ont été rapportés après l'administration. Moins souvent, on a observé une gastrite. Un œdème, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportées en association avec un traitement par AINS.

Comme avec les autres AINS, les effets indésirables suivants pourraient apparaître méningite aseptique, surtout chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou de connectivite mixte; réactions hématologiques (purpura, anémie aplastique et hémolytique, ainsi que, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire).

Réactions bulleuses, incluant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique -toxique (très rare).
Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de fortes doses et de traitement à long terme) peut être associée à un risque légèrement accru d'incidents thrombotiques artériels (par exemple: infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La symptomatologie en cas de surdosage n'est pas connue. Des médicaments similaires ont occasionné des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales) et du système nerveux (somnolence, vertige, désorientation, céphalées).
En cas de prise accidentelle ou excessive, entamer immédiatement un traitement symptomatique en fonction de l'état clinique du patient. Il convient d'administrer du charbon de bois activé si plus de 5 mg/kg ont été ingérés par un adulte ou un enfant dans l'heure qui précède.
Le dexkétoprofène trométamol peut être éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: dérivés de l'acide propionique
Code ATC: M01AE17

Dexkétoprofène trométamol est le sel de trométhamine d'acide S-(+)-2-(3-benzoylphényl)propionique, un médicament analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique, qui appartient au groupe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01AE).

Mécanisme d'action
Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié à la réduction de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase. Plus précisément, il existe une inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG_2 et PGH_2, d'où la production de prostaglandines PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ et PGD_2 ainsi que de prostacycline PGI_2 et de thromboxanes (TxA_2 et TxB_2). De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation comme les kinines, provoquant une action indirecte qui s'ajouterait à l'action directe.

Effets pharmacodynamiques
Les études animales et humaines montrent que le dexkétoprofène est un inhibiteur des COX-1 et COX-2.

Efficacité et sécurité clinique
Des études cliniques réalisées sur plusieurs modèles de douleurs démontrent une activité analgésique efficace du dexkétoprofène. Dans certaines études, le début de l'effet analgésique était obtenu 30 minutes après l'administration. L'effet analgésique persiste de 4 à 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après l'administration orale de dexkétoprofène trométamol chez l'homme, la C_{max} est atteinte après 30 minutes (de 15 à 60 minutes).
Lors de l'administration en même temps que des aliments, l'aire sous la courbe (ASC) ne change pas, pourtant, la C_{max} de dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est ralentie (T_{max} accru).

Distribution
Les valeurs de demi-vie de distribution et de demi-vie d'élimination du dexkétoprofène sont de 0,35 et 1,65 heures, respectivement. Comme pour d'autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques (99 %), le volume de distribution a une valeur moyenne inférieure à 0,25 l/kg.
Dans des études pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, on a observé que l'aire sous la courbe (ASC) après la dernière administration ne diffère pas de celle obtenue après une dose unique, preuve de l'absence d'accumulation de la substance.

Biotransformation et élimination
Après administration de dexkétoprofène trométamol, seuls des taux d'énantiomère S-(+) sont détectés dans l'urine, preuve de l'absence de conversion d'énantiomère R-(-) chez l'homme.
L'élimination du dexkétoprofène repose principalement sur la glucurono-conjugaison, suivie de l'excrétion rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et d'immunopharmacologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité chronique réalisées chez des souris et des singes ont généré un « No Observed Adverse Effect Level » (NOAEL) à des doses 2 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez le singe, à des doses plus élevées, les
principaux effets indésirables observés ont été du sang dans les selles, gain de poids corporel diminué et, à la dose la plus élevée, des lésions gastro-intestinales érosives. Ces effets ont été constatés à des doses entraînant une exposition au médicament 14 à 18 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'homme.
Il n'y a pas d'études sur le potentiel carcinogène chez les animaux.
Comme cela a été montré pour toute la classe des AINS, le dexkétoprofène peut provoquer des modifications de la survie embryo-foetale dans les modèles animaux, tant indirectement, par toxicité gastro-intestinale chez les mères enceintes, que directement sur le développement du foetus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
amidon de maïs
cellulose microcristalline
carboxyméthylamidon sodique
distéarate de glycérol

Enrobage :
laque sèche composée de :
hypromellose
dioxyde de titane
macrogol 6000
propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes en PVC-aluminium : 2 ans.
Plaquettes en Aclar-aluminium et plaquettes en aluminium-aluminium : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes en PVC-aluminium : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Plaquettes en Aclar-aluminium et plaquettes en aluminium-aluminium : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont disponibles en plaquettes (plaquettes en PVC-aluminium ou plaquettes en Aclar-aluminium ou plaquettes en aluminium-aluminium).
4, 10, 20, 30, 50, ou 500 comprimés pelliculés/boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
BE196691 (plaquette PVC-aluminium)
BE535724 (plaquette Aclar-aluminium)
BE660630 (plaquette aluminium-aluminium)

Luxembourg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2009030245

Numéros nationaux:

- Ketesse 25 mg comprimés pelliculés 1* 20 comprimés: 0244251
- Ketesse 25 mg comprimés pelliculés 1* 30 comprimés: 0265703

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 3 novembre 1998
Date de dernier renouvellement: 19 novembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise-jour : 09/2025
Date d'approbation : 10/2025