Ketesse

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de granulés pour solution buvable contient 25 mg de dexkétoprofène sous forme de dexkétoprofène trométamol.

Excipients à effet notoire: Saccharose : 2,418 g.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable, granulés de couleur jaune citron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de courte durée des douleurs aiguës d'intensité légère à modérée, telles que les douleurs musculo-squelettiques aiguës, les dysménorrhées et 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 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.)
Ketesse n'est prévu que pour un usage à court terme et le traitement doit se limiter à la période symptomatique.

Personnes âgées
Chez les patients âgés, on recommande de débuter le traitement par la dose la plus faible de la fourchette posologique (dose journalière totale: 50 mg). Cette dose peut être augmentée jusqu'à la dose recommandée pour les adultes mais seulement une fois que la bonne tolérance générale a été établie. En raison du profil d'effets indésirables possibles (voir rubrique 4.4), les sujets âgés doivent être surveillés de manière particulièrement attentive.

Insuffisance hépatique
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement sera instauré à dose réduite (dose journalière totale de 50 mg) et ils seront étroitement surveillés. Ketesse ne peut pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale:
La posologie initiale doit être réduite à 50 mg par jour au total chez les patients présentant un trouble léger de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 59 - 89 ml/min) (voir rubrique 4.4). Ketesse ne peut pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

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

Mode d'administration
Dissoudre tout le contenu du sachet dans un verre d'eau; bien agiter/mélanger pour faciliter la dissolution. La solution obtenue doit être ingérée immédiatement après la reconstitution.
L'administration concomitante avec la nourriture ralentit 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 15 minutes avant les repas.

4.3 Contre-indications

Ketesse granulés ne peut être administré dans les cas suivants:

- Patients hypersensibles à la substance active, à un autre AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients chez qui des substances dotées d'une action similaire (par ex. acide acétylsalicylique ou autres AINS) déclenchent des crises d'asthme, un bronchospasme, une rhinite aiguë ou provoquent l'apparition de polypes nasaux, d'une urticaire ou d'un angio-œdème.
- Réactions photo-allergiques ou phototoxiques connues lors d'un traitement au moyen de kétoprofène ou de fibrates.
- Patients ayant des antécédents d'hémorragie/de perforation gastro-intestinale dans le cadre d'un précédent traitement au moyen d'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 présentant une dyspepsie chronique ou une suspicion d'ulcère peptique/d'hémorragie.
- Patients présentant d'autres saignements actifs ou d'autres troubles hémorragiques.
- Patients souffrant d'une maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.
- Patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave.
- Patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min).
- Patients souffrant d'un trouble grave de la fonction hépatique (score Child-Pugh de 10 à 15).
- Patients présentant une diathèse hémorragique ou d'autres troubles de la coagulation.
- Patients gravement déshydratés (suite à des vomissements, des diarrhées ou un apport insuffisant de liquides).
- Au cours du 3e trimestre de la grossesse et pendant l'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 concomitante de Ketesse et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée.

Les effets indésirables peuvent être minimalisés en utilisant la plus petite dose efficace pendant une période la plus courte 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, pouvant être fatales, à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Si une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale survient chez un patient recevant Ketesse, 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 ayant des antécédents d'ulcère, en particulier si ce dernier a été compliqué par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les sujets âgés.
Patients âgés : Chez les patients âgés, les réactions indésirables aux AINS sont plus fréquentes, en particulier les hémorragies et les perforations gastro-intestinales, qui peuvent s'avérer fatales (voir rubrique 4.2). Ces patients doivent commencer le traitement à la plus faible dose disponible.

Comme avec tous les AINS, des antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcère peptique doivent être recherchés afin de vérifier qu'il y a guérison complète avant d'instaurer le traitement par dexkétoprofène. Les patients qui présentent des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents de maladie gastro-intestinale doivent être surveillés pour d'éventuels troubles digestifs, en particulier des saignements gastro-intestinaux.
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. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients qui requièrent de faibles doses concomitantes d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).
Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (spécialement les saignements gastro-intestinaux), en particulier aux premiers stades du traitement.
La prudence est recommandée chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants qui pourraient augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, par exemple des corticostéroïdes oraux, des anticoagulants tels que la warfarine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou des 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 une possible majoration associée de la toxicité rénale.

Comme tous les AINS, ce médicament peut augmenter l'urémie et la créatininémie. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut être associé à 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 pertinente de ces 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. On réfléchira également 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 d'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 rapportées dans de très rares cas en association avec l'utilisation d'AINS. Le risque de présenter ces réactions est maximal en début de traitement, la réaction apparaissant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Ketesse 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 de Ketesse 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 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 de Ketesse. 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).

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

Ce médicament contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).
Ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique

La sécurité d'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été démontrée.

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:

Combinaisons déconseillées:
- Autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 et des doses élevées de salicylés (≥ 3 g/jour): l'administration concomitante de plusieurs AINS peut majorer le risque d'ulcères et de saignements 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 du dexkétoprofène aux protéines plasmatiques ainsi que de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un monitorage des valeurs biologiques s'imposent.
- Héparines: augmentation du risque d'hémorragie (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale). Si l'association 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 plusieurs AINS): les AINS augmentent 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 à hautes doses (≥15 mg/semaine): augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate suite à une diminution de sa clairance rénale par les AINS en général.
- Hydantoïnes et sulfamides: les effets toxiques de ces substances peuvent être augmentés.

Combinaisons requérant des précautions:
- Diurétiques, IECA, 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 ex. patients déshydratés ou patients âgés dont la fonction rénale diminuée), l'administration concomitante d'agents qui inhibent la cyclo-oxygénase et d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminoglycosides antibactériens peut se solder 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 veiller à ce que le patient soit adéquatement hydraté et de surveiller la fonction rénale en début de traitement puis périodiquement. L'administration concomitante de Ketesse et de diurétiques d'épargne potassique peut donner lieu à une hyperkaliémie. Une surveillance des taux sanguins de potassium est requise (voir rubrique 4.4).
- Méthotrexate administré à des doses <15 mg/semaine: augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate via diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général. Surveillance hebdomadaire de la numération sanguine pendant les premières semaines d'administration de l'association. Surveillance accrue en présence d'une fonction rénale même légèrement altérée, ainsi que chez les sujets âgés.
- Pentoxyfylline: risque accru de saignement. Renforcer la surveillance clinique et vérifier plus souvent le temps de saignement.
- Zidovudine: risque d'augmentation de la toxicité sur la lignée érythrocytaire par action sur les réticulocytes avec survenue d'une anémie grave une semaine après le début de l'administration des AINS. Vérifier la numération de la formule sanguine complète et le nombre de réticulocytes une à 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.

Combinaisons à prendre en considération :
- Bêta-bloquants: un traitement par AINS peut réduire leur effet antihypertenseur en inhibant la synthèse des prostaglandines.
- Ciclosporine et tacrolimus: les AINS risquent de renforcer la néphrotoxicité via 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 (ISRS): 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 requiert un ajustement 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 altèrent 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 animales indiquent que de hautes doses de quinolones en association avec des 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

Ketesse est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement (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/du fœtus. Les données émanant d'études épidémiologiques suscitent une inquiétude concernant un risque majoré 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 était augmenté de <1% à environ 1,5%. Le risque augmente apparemment avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines se traduisait par une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale.

En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux auxquels on avait 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 deuxième trimestre de la grossesse, à moins que ce ne soit clairement nécessaire. Si le dexkétoprofène est utilisé chez une femme qui essaie de concevoir ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être maintenue au niveau le plus faible possible et la durée du traitement doit être aussi courte que 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);

en fin de grossesse, ils peuvent exposer la mère et le nouveau-né à:
- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut apparaître même à de très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines se soldant 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 de Ketesse peut altérer la fécondité féminine 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 infertilité, il convient d'envisager l'arrêt du dexkétoprofène.

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

Ketesse granulés peut avoir des effets indésirables tels qu'étourdissements, troubles de la vision ou somnolence. Dans ces cas, la capacité de réaction et l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peuvent s'en trouver affectées.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables rapportés comme étant au moins potentiellement liés au dexkétoprofène dans les études cliniques (comprimés) ainsi que les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché de Ketesse granulés, classés par système d'organes et par fréquence.
Les C_{max} plasmatiques de dexkétoprofène étant plus élevées pour la forme granulée que pour la forme en comprimés, un risque potentiellement plus élevé de développer des effets indésirables (gastro-intestinaux) ne peut être exclu.

Classes de 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	
Troubles du système immunitaire			Œdème laryngé	Réaction anaphylacti-que, y compris choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections psychiatriques		Insomnie, anxiété			
Affections du système nerveux		Céphalées, étourdisse-ments, somnolen-ce	Paresthé-sies, syncope		
Affections oculaires				Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		Acouphènes	
Affections cardiaques		Palpita-tions		Tachycardie	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires		Bouffées vasomotri-ces	Hyperten-sion	Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bradypnée	Bronchospasme, dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Nausées et/ou vomisse-ments, douleurs abdomi-nales, diarrhées, dyspepsie	Gastrite, constipa-tion, séche-resse buccale, flatulence	Ulcère peptique, saignement ou perforation d'un ulcère peptique (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires			Lésion hépatocellu-laire		
Affection de la peau et du tissus sous-cutané		Eruption	Urticaire, acné, augmenta-tion de la sudation	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, œdème facial, réaction de photosensibilité, prurit	Érythème pigmenté fixe
Affections musculosquelettiques et systémiques			Dorsalgies		
Affections du rein et des voies urinaires			Polyurie, Insuffisan-ce rénale aiguë	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, douleur, asthénie, raideur, malaise	Œdème périphéri-que		
Investigations			Tests de fonction hépatique anormaux		

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont d'origine gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, des perforations ou des hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, des diarrhées, de la flatulence, de la constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématémèse, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après l'administration. Moins souvent, des gastrites ont été observées. Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque ont 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) (voir rubrique 4.4).

Comme avec d'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 aplasique et hémolytique, ainsi que, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire).

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 neurologiques (somnolence, vertiges, désorientation, céphalées).
En cas de prise accidentelle ou excessive, instaurer immédiatement un traitement symptomatique en fonction de l'état clinique du patient. Il convient d'administrer du charbon de bois activé s'il y a eu ingestion de plus de 5 mg/kg chez un adulte ou un enfant en moins d'une heure.
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
Le dexkétoprofène trométamol est le sel de tométhamine de l'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 spécifiquement, il y a inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG2 et PGH2, qui produisent les prostaglandines PGE1, PGE2, PGF2α et PGD2 ainsi que la prostacycline PGI2 et les thromboxanes (TxA2 et TxB2). En outre, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation comme les kinines, induisant une action indirecte qui
s'ajouterait à l'action directe.

Effets pharmacodynamiques
Il a été démontré que le dexkétoprofène était un inhibiteur des activités COX-1 et COX-2 chez les animaux de laboratoire et chez l'être humain.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, le dexkétoprofène trométamol est rapidement absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes après 0,25-0,33 h en cas d'administration sous forme de granulés.
La comparaison entre les comprimés oraux à libération normale et les granulés de dexkétoprofène dosés à 25 mg a montré que les deux formulations étaient bio-équivalentes en termes d'étendue de la biodisponibilité (AUC). Les concentrations maximales (C_{max}) étaient environ 30% plus élevées avec les granulés par rapport aux comprimés.
Lors d'une administration concomitante avec des aliments, l'AUC ne change pas; toutefois, la C_{max} du dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est ralentie (T_{max} augmenté).

Distribution
Les valeurs pour la demi-vie de distribution et la demi-vie d'élimination du dexkétoprofène sont respectivement de 0,35 et 1,65 h. 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.

Biotransformation et élimination
La principale voie d'élimination du dexkétoprofène est la glucuroconjugaison, suivie de l'excrétion rénale.

Après administration de dexkétoprofène trométamol, seul l'énantiomère S-(+) est détecté dans l'urine, ce qui démontre l'absence de conversion en énantiomère R-(-) chez l'être humain.
Dans des études pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, on a observé que l'aire sous la courbe (AUC) après la dernière administration ne différait pas de celle obtenue après une dose unique, ce qui indique qu'il n'y a pas d'accumulation de la substance.

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 reconnu pour l'ensemble de la classe pharmacologique des AINS, le dexkétoprofène peut modifier la survie embryo-fœtale dans les modèles animaux, à la fois indirectement, via la toxicité gastro-intestinale chez les femelles gestantes, et directement, via un effet sur le développement du fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycyrrhizinate d'ammonium
Dihydrochalcone de néohespéridine
Jaune de quinoléine (E104)
Arôme citron
Saccharose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés pour solution buvable sont fournis en sachets monodose pellicule aluminium-polyéthylène thermoscellés.
Boîtes contenant 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 et 500 sachets.
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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
BE392061

Luxembourg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2011080036
Numéros nationaux:

- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*2 sachets: 0619778
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*4 sachets: 0619781
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*10 sachets: 0619795
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*20 sachets: 0619801
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*30 sachets: 0619814
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*40 sachets: 0619828
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*50 sachets: 0619831
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*100 sachets: 0619845
- Ketesse 25 mg granulés pour solution buvable – 1*500 sachets: 0619859

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

Date de première autorisation: 16/05/2011
Date de dernier renouvellement: 18/06/2015

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

Mise-à-jour : 09/2025
Approbation : 10/2025