Ketesse

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketesse 25 mg granulaat voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet granulaat voor drank bevat 25 mg dexketoprofen, als dexketoprofen trometamol.

Hulpstoffen met bekend effect: Sucrose: 2,418 g.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank, citroengeel gekleurd granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende symptomatische behandeling van acute pijn van lichte tot matige intensiteit, zoals acute skeletspierstelselpijn, dysmenorroe en tandpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Volgens de aard en de ernst van de pijn bedraagt de aanbevolen dosering 25 mg om de 8 uur. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 75 mg. Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden herleid door de laagste werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4.).
Ketesse is alleen bestemd voor kortdurend gebruik en de behandeling moet beperkt blijven tot de symptomatische periode.

Oudere personen
Bij oudere patiënten wordt het aanbevolen om de behandeling te starten aan de ondergrens van het doseringinterval (totale dagelijkse dosis van 50 mg). Pas nadat de goede algemene tolerantie werd vastgesteld, mag de dosering verhoogd worden tot deze die aanbevolen wordt voor volwassenen. Omwille van het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4), moeten oudere personen bijzonder strikt opgevolgd worden.

Leverfunctiestoornissen
Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen moeten de behandeling starten in lagere dosissen (totale dagelijkse dosis van 50 mg) en moeten strikt opgevolgd worden. Ketesse mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 59 – 89 ml/min) (zie rubriek 4.4) moet de initiële dosering verlaagd worden tot een totale dagelijkse dosis van 50 mg. Ketesse mag niet gebruikt worden bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≤ 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
Ketesse granulaat werd niet bestudeerd bij kinderen en adolescenten. Bijgevolg werden de veiligheid en de werkzaamheid niet vastgesteld en het product mag niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten**.**

Wijze van toediening:
Los de volledige inhoud van elke sachet op in een glas water; schud/roer goed om te helpen oplossen. De verkregen oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie worden ingenomen.
De gelijktijdige toediening met voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van het geneesmiddel (zie Farmacokinetische eigenschappen); in geval van acute pijn wordt het bijgevolg aanbevolen om het geneesmiddel tenminste 15 minuten voor de maaltijden toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

Ketesse granulaat mag niet worden toegediend in de volgende gevallen:
- patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof, voor andere NSAID's, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten waarbij stoffen met een gelijkaardige werking (bv. acetylsalicylzuur, of andere NSAID's) aanvallen van astma, bronchospasmen, acute rhinitis uitlokken, of neuspoliepen, urticaria of angio-oedeem veroorzaken.
- bekende foto-allergische of fototoxische reacties tijdens een behandeling met ketoprofen of fibraten
- patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie in verband met een vroegere behandeling met NSAID's.
- patiënten met een actieve peptische ulcus/gastro-intestinale bloeding, of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding, een ulcus of een perforatie.
- patiënten met chronische dyspepsie of vermoeden van peptisch ulcus/bloeding.
- patiënten die andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen hebben.
- patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.
- patiënten met ernstig hartfalen.
- patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≤ 59 ml/min).
- patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 10-15).
- patiënten met hemorragische diathese en andere stollingsstoornissen.
- patiënten met ernstige dehydratatie (als gevolg van braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met voorzichtigheid toedienen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen.

Het gelijktijdig gebruik van Ketesse met andere NSAID's waaronder selectieve cyclooxygenase-2 remmers moet worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden herleid door de laagst werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie die fataal kan zijn, werden gemeld met alle NSAID's op om het even welk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. Als er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Ketesse krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.
Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij toenemende dosissen NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder in geval van complicatie met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij oudere personen.
Ouderen: oudere personen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen op NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Deze patiënten moeten de behandeling starten in de laagste beschikbare dosis.

Zoals bij alle NSAID's moet een voorgeschiedenis van oesofagitis, gastritis en/of peptisch ulcus opgezocht worden om zich te vergewissen van hun volledige genezing vooraleer de behandeling met dexketoprofen te starten. Patiënten met gastro-intestinale symptomen of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale aandoening moeten gevolgd worden voor digestieve stoornissen, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding.
NSAID's moeten met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien hun aandoening kan verergerd zijn (zie rubriek 4.8).
Bij deze patiënten moet een combinatie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) overwogen worden, alsook bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met lage dosissen acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).
Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral bejaarde patiënten, moeten alle ongewone abdominale symptomen melden (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding), in het bijzonder in de beginstadia van de behandeling.
Voorzichtigheid moet aanbevolen worden bij patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers en antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nierveiligheid
Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten kan het gebruik van NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, vochtretentie en oedeem. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica krijgen of bij patiënten die hypovolemie kunnen ontwikkelen aangezien er een verhoogd risico op nefrotoxiciteit bestaat.

Tijdens de behandeling moet een adequate vochtinname verzekerd worden om dehydratatie en de mogelijk geassocieerde toegenomen niertoxiciteit te voorkomen.

Zoals bij alle NSAID's kunnen de plasmaspiegels van ureum stikstof en creatinine stijgen. Zoals bij andere remmers van de prostaglandinesynthese kan dit middel geassocieerd zijn met bijwerkingen op het renale systeem die kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, nefrotisch syndroom en acuut nierfalen.

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverveiligheid
Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Zoals bij andere NSAID's kan dit geneesmiddel een voorbijgaande lichte verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken, alsook significante stijgingen van SGOT en SGPT. In geval van een relevante stijging van deze parameters, moet de behandeling worden stopgezet.

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire veiligheid
Aangepaste monitoring en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten, in het bijzonder patiënten met vroegere episoden van hartfalen wegens een verhoogd risico op het uitlokken van hartfalen aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in verband met een behandeling met NSAID's.

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge dosissen en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico uit te sluiten voor dexketoprofen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen bijgevolg alleen behandeld worden met dexketoprofen na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging moet gemaakt worden voordat een behandeling op langere termijn wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Er zijn gevallen gemeld van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met dexketoprofen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie geassocieerd met vernauwing van de kransslagaders, die mogelijk kunnen leiden tot een myocardinfarct.

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Bijgevolg wordt het gebruik van dexketoprofen niet aanbevolen bij patiënten die een andere behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, zoals warfarine of andere coumarines of heparines (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde cardiovasculaire functie (zie rubriek 4.2).

Huidreacties
Ernstige huidreacties (waarvan sommige fataal waren), met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van NSAID's. De patiënten lijken het hoogste risico op dergelijke reacties te hebben in het begin van de behandeling, aangezien de reactie in de meeste gevallen begon binnen de eerste maand van de behandeling. Ketesse moet stopgezet worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels, of elk ander teken van overgevoeligheid.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Dexketoprofen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend voor pijnverlichting gerelateerd aan een infectie, wordt geadviseerd de infectie te monitoren. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.
Varicella kan in uitzonderlijke gevallen verantwoordelijk zijn voor ernstige infectieuze complicaties ter hoogte van de huid en de weke weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's in de verergering van deze infecties niet worden. Het is bijgevolg raadzaam om het gebruik van Ketesse te vermijden in geval van varicella.

Andere informatie
Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:
- met congenitale stoornissen van het porfyrine metabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie)
- met dehydratatie
- onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep

Als de arts meent dat een langdurige behandeling met dexketoprofen noodzakelijk is, moeten de lever- en nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

In zeer zeldzame gevallen werden ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische shock) waargenomen. De behandeling moet stopgezet worden bij de eerste tekens van ernstige overgevoeligheidsreacties na de inname van Ketesse. Afhankelijk van de symptomen, moeten medisch vereiste procedures ingesteld worden door gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Patiënten met astma gecombineerd met chronische rhinitis, chronische sinusitis, en/of neuspoliepen hebben een hoger risico op allergie voor acetylsalicylzuur en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) dan de rest van de populatie. De toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasmen veroorzaken, vooral bij patiënten die allergisch zijn voor aspirine of NSAID's (zie rubriek 4.3).
Ketesse moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan hematopoëtische stoornissen, systemische lupus erythematosus of een gemengde bindweefselziekte.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van het gebruik bij kinderen en adolescenten werd niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties gelden voor niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in het algemeen:

Af te raden combinaties:
- Andere NSAID's, met inbegrip van cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitors en hoge dosissen salicylaten (≥ 3 g/dag): de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, via een synergetisch effect.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4), omwille van de hoge plasma-eiwitbinding van dexketoprofen, de remming van de plaatjesfunctie en de schade aan de gastroduodenale mucosa. Als de combinatie niet kan vermeden worden, wordt strikte klinische observatie en monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Heparines: verhoogd risico op bloedingen (als gevolg van de remming van de plaatjesfunctie en de schade aan de gastroduodenale mucosa). Als de combinatie niet kan vermeden worden, wordt strikte klinische observatie en monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Corticosteroïden: er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium (beschreven met verschillende NSAID's): NSAID's verhogen de bloedspiegels van lithium, die toxische waarden kunnen bereiken (verminderde renale excretie van lithium). Deze parameter moet bijgevolg opgevolgd worden tijdens het instellen, het aanpassen en het stopzetten van de behandeling met dexketoprofen.
- Methotrexaat, gebruikt in hoge dosissen van 15 mg/week of meer: verhoogde hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van de renale klaring door NSAID's in het algemeen.
- Hydantoïnes en sulfonamiden: de toxische effecten van deze stoffen kunnen toegenomen zijn.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:
- Diuretica, ACE-remmers, antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine-II-receptorantagonisten:
Dexketoprofen kan het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie), kan de gelijktijdige toediening van middelen die cyclo-oxygenase remmen en ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden de nierfunctie verder verslechteren; dit is gewoonlijk reversibel. Indien dexketoprofen en een diureticum samen worden voorgeschreven, is het belangrijk om er zich van te vergewissen dat de patiënt voldoende gehydrateerd is en om de nierfunctie te controleren bij aanvang van de behandeling en regelmatig daarna. De gelijktijdige toediening van Ketesse en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie. Een controle van de kaliumbloedspiegels is vereist (zie rubriek 4.4).
- Methotrexaat, gebruikt in lage dosissen, minder dan 15 mg/week: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van zijn renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen. Tijdens de eerste weken van de combinatie moet het bloedbeeld wekelijks gecontroleerd worden. Versterkte controle in geval van een zelfs licht verminderde nierfunctie, alsook bij oudere personen.
- Pentoxyfilline: verhoogd risico op bloedingen. Versterk de klinische controle en controleer de bloedingstijd vaker.
- Zidovudine: risico op verhoogde toxiciteit voor de rode cellijn via een effect op de reticulocyten, met ernstige anemie die optreedt één week nadat het NSAID is gestart. Controleer het compleet bloedbeeld (CBC) en het aantal reticulocyten één tot weken na aanvang van de behandeling met het NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID's kunnen het hypoglycemisch effect van sulfonylurea versterken door verdringing uit de bindingsplaatsen op de plasma-eiwitten.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:
- Bètablokkers: de behandeling met een NSAID kan hun antihypertensief effect afzwakken via de remming van de prostaglandinesynthese.
- Ciclosporine en tacrolimus: de nefrotoxiciteit kan versterkt zijn door NSAID's via renale prostaglandine-gemedieerde effecten. Tijdens de combinatietherapie moet de nierfunctie geëvalueerd worden.
- Thrombolytica: verhoogd risico op bloedingen.
- Antiaggregantia en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs): verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).
- Probenecid: de plasmaconcentraties van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn; deze interactie kan te wijten zijn aan een remmend mechanisme op de plaats van renale tubulaire secretie en glucuronoconjugatie en vereist een aanpassing van de dosis van dexketoprofen.
- Hartglycosiden: NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van het hartglycoside verhogen.
- Mifepriston: Er bestaat een theoretisch risico dat prostaglandinesynthetaseremmers de werkzaamheid van mifepriston kunnen wijzigen.
Beperkte gegevens suggereren dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de toediening van prostaglandine geen negatieve invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de cervicale rijping of de uteruscontractiliteit en de klinische werkzaamheid in de medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.
- Chinolon-antibiotica: Diergegevens tonen aan dat hoge dosissen chinolonen in combinatie met NSAID's het risico op de ontwikkeling van convulsies kunnen verhogen.
- Tenofovir: gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het ureum- en creatininegehalte in plasma verhogen, de nierfunctie dient te worden gecontroleerd om een mogelijke synergetische invloed op de nierfunctie te controleren.
- Deferasirox: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen. Nauwkeurige klinische controle is vereist wanneer deferasirox gecombineerd wordt met deze stoffen.
- Pemetrexed: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan de eliminatie van pemetrexed doen afnemen, voorzichtigheid is dus nodig bij het toedienen van hogere doses NSAID's. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min), dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's doses te worden vermeden gedurende 2 dagen voor en 2 dagen na toediening van pemetrexed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ketesse is gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap
De remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op de mogelijkheid van een verhoogd risico op miskraam en cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit.

Bovendien werd er een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire malformaties, gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenetische periode. Dierstudies met dexketoprofen toonden echter geen reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van dexketoprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Bovendien zijn er meldingen van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na het stopzetten van de behandeling. Daarom mag dexketoprofen niet gebruikt worden tijdens het eerste en tweede zwangerschapstrimester tenzij absoluut noodzakelijk. Als dexketoprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn.
Prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan dexketoprofen gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van dexketoprofen moet worden gestaakt als een oligohydramnion of een vernauwing van de ductus arteriosus wordt waargenomen.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese-remmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfalen (zie boven);

aan het einde van de zwangerschap, kunnen ze de moeder en de neonaat blootstellen aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat kan optreden zelfs in zeer lage dosissen;
- remming van de uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

Borstvoeding
Het is niet bekend of dexketoprofen wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Ketesse is gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Zoals andere NSAID's kan het gebruik van Ketesse de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en wordt het niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een onderzoek voor onvruchtbaarheid ondergaan, moet de stopzetting van dexketoprofen overwogen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ketesse granulaat kan bijwerkingen veroorzaken zoals duizeligheid, visuele stoornissen of slaperigheid. Het vermogen om te reageren en het vermogen om actief deel te nemen aan het verkeer en machines te bedienen, kan in deze gevallen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die gerapporteerd werden als bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband hielden met dexketoprofen in de klinische studies (tablet formulering), alsook de bijwerkingen die gerapporteerd werden na het in de handel brengen van Ketesse granulaat, zijn vermeld in onderstaande tabel, geklasseerd volgens systeem/orgaanklasse en gerangschikt volgens frequentie.
Omdat de Cmax plasmaspiegels van dexketoprofen voor de granulaat formulering hoger zijn dan deze die gerapporteerd werden voor de tablet formulering, kan een potentieel verhoogd risico op ongewenste (gastro-intestinale) effecten niet uitgesloten worden.

SYSTEEM/ ORGAAN-KLASSE	Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Neutropenie, trombocytopenie	
Immuun-systeem-aandoeningen			Larynxoedeem	Anafylactische reactie, met inbegrip van anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen		Slapeloos-heid, angst			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	Paresthesie, syncope		
Oogaandoe-ningen				Wazig zicht	
Evenwichts-orgaan- en ooraandoe-ningen		Vertigo		Tinnitus	
Hartaandoe-ningen		Palpitaties		Tachycardie	Kounis-syndroom
Bloedvataan-doeningen		Blozen	Hypertensie	Hypotensie	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bradypnoe	Bronchospasme, dyspnoe	
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Misselijkheid en/of braken, buikpijn, diarree, dyspepsie	Gastritis, constipatie, droge mond, flatulentie	Peptisch ulcus, bloeding of perforatie van peptisch ulcus (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
Lever- en galaandoe-ningen			Hepatocellulaire schade		
Huid- en onderhuidaan-doeningen		Rash	Urticaria, acne, toegenomen transpiratie	Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, aangezichtsoedeem, fotosensibiliteits-reactie, pruritus	Fixed-drug eruption
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn		
Nier- en urinewegaan-doeningen			Polyurie, Acuut nierfalen	Nefritis of nefrotisch syndroom	

Voortplantings-stelsel- en borstaandoe-ningen			Menstruatie-stoornissen, stoornissen van de prostaat		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen		Vermoeid-heid, pijn, asthenie, stijfheid, malaise	Perifeer oedeem		
Onderzoeken			Abnormale leverfunctietesten		

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen die soms fataal zijn, vooral bij oudere personen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4).
Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gerapporteerd na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen. Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's.
Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge dosissen en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische fenomenen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA) (zie rubriek 4.4).

Zoals met andere NSAID's kunnen de volgende bijwerkingen optreden: aseptische meningitis, die voornamelijk optreedt bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten; en hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie, en zelden agranulocytose en medullaire hypoplasie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Overdosering

De symptomen na overdosering zijn niet bekend. Gelijkaardige geneesmiddelen hebben maagdarmstoornissen (braken, anorexie, buikpijn) en zenuwstelselaandoeningen (slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, hoofdpijn) veroorzaakt.
In geval van accidentele of overmatige inname, moet onmiddellijk een symptomatische behandeling worden ingesteld in functie van de klinische toestand van de patiënt. Als een volwassene of een kind meer dan 5 mg/kg heeft ingenomen, moet binnen het uur actieve kool worden toegediend. Dexketoprofen trometamol kan verwijderd worden door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten
ATC-code: M01AE17
Dexketoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoylfenyl)propionzuur, een analgetisch, anti-inflammatoir en antipyretisch geneesmiddel dat behoort tot de klasse van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (M01AE).

Werkingsmechanisme
Het werkingsmechanisme van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen houdt verband met een vermindering van de prostaglandinesynthese door remming van de cyclo-oxygenase pathway. Meer in het bijzonder is er een remming van de omzetting van arachidonzuur in de cyclische endoperoxiden, PGG2 en PGH2, die leiden tot de productie van de prostaglandines PGE1, PGE2, PGF2a en PGD2 , alsook prostacycline PGI2 en tromboxanen (TxA2 en TxB2). Bovendien zou de remming van de prostaglandinesynthese ook een invloed kunnen hebben op andere inflammatoire mediatoren zoals kinines, wat leidt tot een indirect effect dat het direct effect versterkt.

Farmacodynamische effecten
In dierproeven en bij de mens is aangetoond dat dexketoprofen de COX-1 en COX-2 activiteit remt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Klinische studies die uitgevoerd werden op verschillende pijnmodellen toonden een effectieve analgetische activiteit van dexketoprofen. In sommige studies begon de analgetische activiteit 30 minuten na toediening. Het analgetisch effect houdt 4 tot 6 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt dexketoprofen trometamol snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties worden na 0,25-0,33 uur bereikt indien het wordt toegediend onder de vorm van granulaat.
De vergelijking tussen de standaard orale tablet en granulaat dexketoprofen in de dosis van 25 mg toonde aan dat de twee formuleringen bio-equivalent waren in termen van de graad van biologische beschikbaarheid (AUC). De piekconcentraties (Cmax) waren ongeveer 30% hoger na toediening van granulaat in vergelijking met de tablet.
Wanneer het geneesmiddel samen met de voeding wordt toegediend, verandert de AUC niet, maar de Cmax van dexketoprofen neemt af en zijn absorptiesnelheid is vertraagd (toegenomen tmax).

Distributie
De distributiehalfwaardetijd en de eliminatiehalfwaardetijd van dexketoprofen bedragen 0,35 en 1,65 uur respectievelijk. Zoals bij andere geneesmiddelen met een hoge plasma-eiwitbinding (99%) bedraagt het distributievolume gemiddeld minder dan 0,25 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie
De belangrijkste eliminatieweg van dexketoprofen is glucuronideconjugatie gevolgd door renale excretie.

Na toediening van dexketoprofen trometamol wordt alleen de S-(+) enantiomeer teruggevonden in de urine, wat aantoont dat er geen conversie tot de R-(-) enantiomeer optreedt bij de mens.
In farmacokinetische studies met herhaalde dosering werd waargenomen dat de AUC na de laatste toediening niet verschillend is van deze die verkregen wordt na toediening van een enkelvoudige dosis, wat erop wijst dat er geen accumulatie van het geneesmiddel optreedt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en immunofarmacologie. Chronische toxiciteitstudies uitgevoerd bij muizen en apen wijzen op een “No Observed Adverse Effect Level” (NOAEL) bij doses tweemaal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij apen waren, bij hogere doses, de belangrijkste waargenomen bijwerkingen bloed in de faeces, verminderde toename van het lichaamsgewicht en, bij de hoogste dosis, erosieve gastro-intestinale letsels. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij doses die overeenkwamen met een blootstelling aan het geneesmiddel van 14 tot 18 maal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens.
Er zijn geen studies over het carcinogene potentieel bij dieren.
Zoals werd erkend voor de volledige farmacologische klasse van de NSAID’s, kan dexketoprofen leiden tot veranderingen van de embryo-foetale overleving in diermodellen, zowel indirect, via de gastro-intestinale toxiciteit bij de zwangere moeders, als direct op de ontwikkeling van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ammonium glycyrrhizinaat
Neohesperidine-dihydrochalcone
Chinoline geel (E-104)
Citroenaroma
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het granulaat voor drank wordt geleverd in hitteverzegelde sachets met aluminium-polyethyleen bekleding, met een enkelvoudige dosis.
Verpakkingen bevatten 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 en 500 sachets

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België
BE392061

Luxemburg
Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2011080036

Nationale nummers:

- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*2 sachets: 0619778
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*4 sachets: 0619781
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*10 sachets: 0619795
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*20 sachets: 0619801
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*30 sachets: 0619814
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*40 sachets: 0619828
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*50 sachets: 0619831
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*100 sachets: 0619845
- Ketesse 25 mg granulaat voor drank – 1*500 sachets: 0619859

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/05/2011
Datum van verlenging van de vergunning: 18/06/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Herziening: 09/2025
Goedkeuring: 10/2025