

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kettese 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 25 mg dexketoprofen, als dexketoprofen trometamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet met een breukstreep en convexe zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn van lichte tot matige intensiteit zoals skeletspierstelselpijn, dysmenorroe, tandpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Afhankelijk van de aard en de ernst van de pijn bedraagt de aanbevolen dosis doorgaans 25 mg om de 8 uur. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 75 mg.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste doeltreffende dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

Dexketoprofen is niet bedoeld voor gebruik op lange termijn en de behandeling moet beperkt blijven tot de symptomatische periode.

Oudere personen

Bij oudere patiënten wordt aanbevolen de behandeling met de laagste dosis te beginnen (totale dagelijkse dosis 50 mg). Slechts nadat de goede algemene tolerantie werd vastgesteld, mag de dosis verhoogd worden tot de aanbevolen dosis voor de algemene populatie.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moeten de behandeling beginnen met een lagere dosis (totale dagelijkse dosis 50 mg) en moeten van nabij gevolgd worden.

Dexketoprofen mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 60 tot 89 ml/min) moet de initiële dosis verminderd worden tot een totale dagelijkse dosis van 50 mg (zie rubriek 4.4). Dexketoprofen mag niet gebruikt worden bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $\leq$ 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Dexketoprofen 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

De tablet moet ingenomen worden met voldoende vloeistof (bv. een glas water). Gelijktijdige toediening met voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van het geneesmiddel (zie Farmacokinetische eigenschappen), zodat in geval van acute pijn wordt aanbevolen het geneesmiddel tenminste 30 minuten vóór de maaltijden in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Dexketoprofen mag niet worden toegediend in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten waarbij substanties met een soortgelijke werking (bv. acetylsalicylzuur of andere NSAID's) oorzaak zijn van het uitlokken van aanvallen van astma, bronchospasme of acute rinitis, of oorzaak zijn van nasale poliepen, urticaria of angioneurotisch oedeem.
- 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.
- Patiënten die andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen hebben.
- Patiënten met de ziekte van Crohn of met ulceratieve colitis.
- Patiënten met ernstig hartfalen.
- Patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $\leq$ 59 ml/min).
- Patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 10 tot 15).
- Patiënten met een hemorragische diathese en andere coagulatiestoornissen.
- 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 gebruik van dexketoprofen gelijktijdig met andere NSAID's waaronder selectieve inhibitoren van het cyclo-oxygenase-2 moet worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door het gebruik van de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is voor de behandeling van de symptomen (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie die mogelijk fataal kunnen zijn, werden gemeld met alle NSAID's op gelijk welk ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen. In geval van gastro-intestinale bloedingen of ulceratie bij patiënten behandeld met dexketoprofen, 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 ulcus, vooral in geval van complicatie met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en oudere personen.

Ouderen: oudere personen vertonen een verhoogde frequentie van bijwerkingen voor NSAID's, met name bloeding en perforatie van het maag-darmstelsel, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Bij deze patiënten moet de behandeling opgestart worden met de laagst 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 bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen worden verergerd (zie rubriek 4.8).

Een combinatie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompinhibitoren) moet voor deze patiënten overwogen worden, evenals voor patiënten behandeld met concomitante lage dosissen acetylsalicylzuur of andere middelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie verder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral oudere personen, moeten alle ongebruikelijke abdominale symptomen melden (vooral gastro-intestinale bloeding), in het bijzonder in de initiële stadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is aanbevolen voor patiënten behandeld met concomitante medicatie die het gevaar voor ulceratie of bloeding zouden kunnen vergroten, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve inhibitoren van de serotonineheropname of antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nerveiligheid

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 met alle NSAID's kunnen ureum stikstof en creatinine in het plasma stijgen. Zoals met andere inhibitoren van de prostaglandinesynthese, kan dit gepaard gaan met bijwerkingen ter hoogte van het renale systeem die kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, een 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 andere NSAID's kan dit middel een voorbijgaande lichte verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken en ook significante stijgingen van SGOT en SGPT. In geval van een belangrijke 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 doses en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. myocardiinfarct 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 daarom alleen behandeld worden met dexketoprofen na zorgvuldige afweging. Een gelijkaardige evaluatie moet gemaakt worden voordat een behandeling op langere termijn wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten (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 myocardiinfarct.

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Daarom 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 een groter risico op een verminderde cardiovasculaire functie (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in verband met het gebruik van NSAID's. Het grootste gevaar voor dergelijke reacties lijkt in het begin van de behandeling te bestaan, en het begin van de reactie doet zich in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling voor. Bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale letsels of andere tekens van overgevoeligheid moet de behandeling worden stopgezet.

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 van de huid en de weke weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's in een verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom raadzaam om het gebruik van dexketoprofen te vermijden in geval van varicella.

Andere informatie

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyryne metabolisme (bijvoorbeeld 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 tekenen van ernstige overgevoeligheidsreacties na de inname van dexketoprofen. Afhankelijk van de symptomen, moeten medisch vereiste procedures gestart 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 NSAIDs (zie rubriek 4.3).

Dexketoprofen moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan hematopoëtische stoornissen, systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

Pediatrische patiënten

De gebruiksveiligheid bij kinderen en adolescenten is 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 cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren) en hoge dosissen salicylaten (≥ 3 g/dag): de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het gevaar voor gastro-intestinale ulceratie en bloeding verhogen door een effect van synergie.
- Anticoagulantia: wegens de hoge binding aan plasma-eiwitten, de inhibitie van de plaatjesfunctie en de beschadiging van de gastroduodenale mucosa kunnen NSAID's het effect van anticoagulantia zoals warfarine vergroten (zie rubriek 4.4). Als de combinatie niet kan worden vermeden, is strikte klinische observatie en monitoring van laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Heparines: er is een toegenomen gevaar voor bloeding (wegens de inhibitie van de plaatjesfunctie en de beschadiging van de gastroduodenale mucosa). Als de combinatie niet kan worden vermeden, is strikte klinische observatie en monitoring van laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Corticosteroïden: er is een toegenomen gevaar voor gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium (beschreven met verschillende NSAID's): NSAID's verhogen de plasmaconcentraties van lithium, die toxische waarden kunnen bereiken (verminderde renale excretie van lithium). Deze parameter moet dan ook gevolgd worden tijdens de initiatie, de aanpassing en het stopzetten van de behandeling met dexketoprofen.
- Methotrexaat, gebruikt in hoge dosissen van 15 mg/week of meer: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat door een daling van de renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen.
- Hydantoïnes en sulfonamiden: de toxische effecten van deze substanties kunnen verhoogd zijn.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

- Diuretica, ACE-inhibitoren, antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine II-receptorantagonisten: dexketoprofen kan het effect van diuretica en antihypertensieve middelen 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 en ACE-inhibitoren, angiotensine II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden inhiberen,

oorzaak zijn van een verdere vermindering van de nierfunctie, die doorgaans omkeerbaar is. In geval van een gecombineerde behandeling met dexketoprofen en een diureticum, moet toegekeken worden op een adequate hydratatie van de patiënt en een monitoring van de nierfunctie bij het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

- Methotrexaat, gebruikt in lage dosissen, minder dan 15 mg/week: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van de renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen. Wekelijkse monitoring van de bloedtelling in de eerste weken van de behandeling. Toegenomen toezicht in geval van zelfs licht verminderde nierfunctie evenals bij oudere patiënten.
- Pentoxifylline: toegenomen gevaar voor bloeding. Verscherpte klinische monitoring en meer frequente controle van de bloedingstijd.
- Zidovudine: gevaar voor toegenomen toxiciteit van de rode cellijn via een effect op de reticulocyten, met ernstige anemie optredend één week na het begin van de toediening van de NSAID. Controleer het totale aantal bloedcellen en het aantal reticulocyten één tot twee weken na het begin van de behandeling met de NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID's kunnen het hypoglykemiërende effect van sulfonylureas vergroten door verdringing uit bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

- Bèta-blokkers: de behandeling met een NSAID kan de antihypertensieve activiteit verminderen door inhibitie van de prostaglandinesynthese.
- Ciclosporine en tacrolimus: de nefrotoxiciteit kan versterkt worden door NSAID's via renale door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens de combinatiebehandeling moet de nierfunctie geëvalueerd worden.
- Thrombolytica: toegenomen gevaar voor bloeding.
- Antiaggregantia en selectieve serotonine-heropname-inhibitoren (SSRI's): toegenomen gevaar voor gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Probenecid: de plasmaconcentraties van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn; deze interactie kan het gevolg zijn van een inhiberend mechanisme op de plaats van de renale tubulaire secretie en van de glucuronoconjugatie en vereist een aanpassing van de dosis van dexketoprofen.
- Cardiale glycosiden: NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van glycosiden verhogen.
- Mifepriston: er bestaat een theoretisch risico dat inhibitoren van het prostaglandinesynthetase de werkzaamheid van mifepriston kunnen beïnvloeden. 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: gegevens uit dierstudies geven aan dat hoge dosissen chinolonen in combinatie met NSAID's het gevaar voor het ontstaan van convulsies kunnen vergroten.
- 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

Dexketoprofen is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of op de ontwikkeling van het embryo of de foetus. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op de mogelijkheid van een toegenomen gevaar voor miskraam en cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een inhibitor van de prostaglandinesynthese in de vroege zwangerschap. Het absolute gevaar voor cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthese-inhibitor oorzaak te zijn van toegenomen pre- en postimplantatie verlies en embryofoetale letaliteit. Bovendien werden bij dieren behandeld met een prostaglandinesynthese-inhibitor tijdens de organogenetische periode toegenomen incidenties van diverse misvormingen gemeld, waaronder cardiovasculaire misvormingen. 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 trimester van de zwangerschap tenzij in geval van duidelijke noodzaak. Als dexketoprofen toegediend wordt bij vrouwen die zwanger wensen te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. 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-inhibitoren de foetus blootstellen aan:

- een cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- een nierfalen (zie boven);

Terwijl de moeder en de neonatus op het einde van de zwangerschap blootgesteld worden aan:

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregerend effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan optreden;
- een inhibitie van de baarmoedercontracties leidend tot een uitgestelde of vertraagde arbeid.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dexketoprofen met de moedermelk wordt uitgescheiden. Kettese is gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Zoals met andere NSAID's kan het gebruik van dexketoprofen een invloed hebben op de vruchtbaarheid van de vrouw en het middel wordt niet aanbevolen bij vrouwen die wensen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of die een onderzoek van onvruchtbaarheid ondergaan, moet het stopzetten van de behandeling met dexketoprofen worden overwogen.

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

Dexketoprofen 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 in klinische studies gemeld werden met een ten minste mogelijk verband met dexketoprofen, evenals de bijwerkingen gemeld na de commercialisering van dexketoprofen tabletten, zijn in de onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar orgaansysteem en geordend naar frequentie:

ORGAANSYSTEEM	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 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	
Immuunsysteem-aandoeningen	---	---	Larynx-oedeem	Anafylactische reactie, met inbegrip van anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	---	---	Anorexie	---	
Psychische stoornissen	---	Slapeloosheid, angst	---	---	
Zenuwstelsel-aandoeningen	---	Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	Paresthesie, syncope	---	
Oogaandoeningen	---	---	---	Wazig zicht	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	---	Vertigo	---	Tinnitus	
Hartaandoeningen	---	Hartkloppingen	---	Tachycardie	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	---	Flushing	Hypertensie	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	---	---	Bradypnoe	Bronchospasme, dyspnoe	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea en/of braken, abdominale pijn,	Gastritis, constipatie, droge mond,	Peptisch ulcus, bloeding of perforatie van	Pancreatitis	

	diarree, dyspepsie	flatulentie	peptisch ulcus (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen	---	---	Hepatocellulaire letsels		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	---	Uitslag	Urticaria, acne, toegenomen transpiratie	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio- oedeem, faciaal oedeem, lichtgevoeligheid sreactie, pruritus	Fixed-drug eruption
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	---	---	Rugpijn	---	
Nier- en urineweg- aandoeningen	---	---	Acuut nierfalen, polyurie	Nefritis of nefrotisch syndroom	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	---	---	Menstruele stoornissen, aandoeningen van de prostaat	---	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	---	Vermoeidheid, pijn, asthenie, stijfheid, malaise	Perifeer oedeem	---	
Onderzoeken	---	---	Abnormale leverfunctietests	---	

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen zijn bijwerkingen van het maag-darmstelsel. Peptisch ulcus, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms met fatale afloop, vooral bij oudere personen, kunnen zich voordoen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitits, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) werden gemeld na toediening van dit middel. Gastritis werd minder frequent waargenomen. Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld in het kader van behandeling met NSAID's.

Zoals met andere NSAID's kunnen de volgende bijwerkingen zich voordoen: aseptische meningitis, dat hoofdzakelijk zou voorkomen bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselaandoening; hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie en zelden agranulocytose en medullaire hypoplasie).

Huiduitslag met bulleuze reacties waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van sommige NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico van arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA) (zie rubriek 4.4).

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 maagdarfstoornissen (braken, anorexie, buikpijn) en zenuwstelselaandoeningen (slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, hoofdpijn) veroorzaakt.

In geval van accidentele of overmatige inname, moet onmiddellijk een symptomatische behandeling worden ingesteld naargelang van de klinische toestand van de patiënt. Als meer dan 5 mg/kg werd ingenomen door een volwassene of door een kind moet binnen het uur geactiveerde kool worden toegediend.

Dexketoprofen trometamol kan geëlimineerd worden door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten

ATC-code: M01AE17

Werkingsmechanisme

Dexketoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoylphenyl) propionzuur, een analgetisch, anti-inflammatoir en antipyretisch middel dat behoort tot de categorie van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (M01AE).

Het werkingsmechanisme van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen is gebonden aan de vermindering van de prostaglandinesynthese door de inhibitie van de cyclo-oxygenase pathway. Meer bepaald is er een inhibitie van de transformatie van arachidonzuur tot cyclische endoperoxiden, PGG₂ en PGH₂, die leiden tot de productie van prostaglandinen PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} en PGD₂ en van prostacycline PGI₂ en tromboxanen (TxA₂ en TxB₂). Bovendien zou de inhibitie van de prostaglandinesynthese een invloed kunnen hebben op andere ontstekingsmediatoren zoals kininen, wat oorzaak kan zijn van een onrechtstreekse werking die zich bij de rechtstreekse werking kan voegen.

Farmacodynamische effecten

Dexketoprofen blijkt bij proefdieren en bij de mens een inhibitor van de activiteit van COX-1 en COX-2 te zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies met diverse pijnmodellen hebben een doeltreffende analgetische activiteit van dexketoprofen getoond. Het begin van de analgetische activiteit werd in sommige studies 30 minuten na de toediening vastgesteld. Het analgetische effect blijft 4 tot 6 uur bestaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van dexketoprofen trometamol bij de mens wordt C_{max} na 30 minuten (spreiding 15 tot 60 minuten) bereikt.

Bij gelijktijdige toediening met voedsel verandert de waarde van de AUC niet, maar de C_{max} van dexketoprofen neemt af en de absorptiesnelheid wordt vertraagd (toegenomen t_{max}).

Distributie

De waarden van de distributiehalveringstijd en van de eliminatiehalveringstijd van dexketoprofen zijn respectievelijk 0,35 en 1,65 uur. Zoals met andere middelen met een hoge binding aan plasma-eiwitten (99%) is de gemiddelde waarde van het distributievolume minder dan 0,25 l/kg.

In farmacokinetische studies met herhaalde dosis werd waargenomen dat de AUC na de laatste toediening niet verschilt van de waarde na één enkele toediening, wat erop wijst dat zich geen accumulatie van het middel voordoet.

Biotransformatie en eliminatie

Na toediening van dexketoprofen trometamol wordt alleen het S(+)-enantiomeer in urine aangetroffen, wat aantoont dat bij de mens geen conversie naar het R(-)-enantiomeer plaatsvindt.

De belangrijkste eliminatieweg voor dexketoprofen is de glucuronide-conjugatie gevolgd door renale excretie.

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 immuno-farmacologie. 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 voor de volledige farmacologische klasse van NSAID's werd aangetoond, kan dexketoprofen de embryonale/foetale overleving in diermodellen wijzigen, hetzij

onrechtstreeks door gastro-intestinale toxiciteit bij drachtige dieren, hetzij rechtstreeks door de ontwikkeling van de foetus te beïnvloeden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat
glyceroldistearaat

Filmomhulling:

droge lak bestaande uit:

hypromellose
titaniumdioxide
macrogol 6000

propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC-aluminiumblisterverpakking: 2 jaar.

Aclar-aluminiumblisterverpakking en aluminium-aluminiumblisterverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC-aluminiumblisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Aclar-aluminiumblisterverpakking en aluminium-aluminiumblisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen (PVC-aluminiumblisterverpakking of Aclar-aluminiumblisterverpakking of aluminium-aluminiumblisterverpakking).

4, 10, 20, 30, 50, of 500 filmomhulde tabletten/doos

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België

BE196691 (PVC-aluminiumblisterverpakking)
BE535724 (Aclar-aluminiumblisterverpakking)
BE660630 (aluminium-aluminiumblisterverpakking)

Luxembourg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2009030245

Nationale nummers:

- Ketesse 25 mg filmomhulde tabletten 1* 20 tabletten: 0244251
- Ketesse 25 mg filmomhulde tabletten 1* 30 tabletten: 0265703

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 1998

Datum van laatste hernieuwing: 19 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025