

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kettesse 25 mg granulés en sachet

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 25 mg de dexkétoprofène, sous forme de dexkétoprofène trométamol.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.  
Granulés jaune pâle à blancs.

### 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, les dysménorrhées et les maux de dents.  
Kettesse est indiqué chez les adultes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4.)

##### *Adultes*

Selon la nature et la sévérité de la douleur, la posologie recommandée est en général de 25 mg toutes les 8 heures. La dose quotidienne totale ne peut dépasser 75 mg.  
Kettesse n'est pas prévu pour un usage à long terme et le traitement doit se limiter à la période symptomatique.

##### *Personnes âgées*

Chez les patients âgés, il est recommandé de débiter le traitement par la dose la plus faible de la fourchette posologique (dose journalière totale de 50 mg). Cette dose peut être augmentée jusqu'à la dose recommandée pour la population générale 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 patients âgés doivent être surveillés de manière particulièrement attentive.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger à modéré, le traitement sera instauré à dose réduite (dose journalière totale de 50 mg) et les patients seront étroitement surveillés. Kettesse ne peut pas être utilisé chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave.

##### *Insuffisance rénale*

Kettessegran en sachet RCP

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 60 - 89 ml/min) (voir rubrique 4.4). Ketesse ne peut pas être utilisé chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à grave (clairance de la créatinine  $\leq$  59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

Ketesse 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

La dose complète de granulés doit être placée directement sur la langue et avalée dès que les granulés se dissolvent dans la bouche ou en buvant un verre d'eau.

L'administration concomitante avec de la nourriture retarde la vitesse d'absorption du médicament (voir rubrique 5.2). En cas de douleur aiguë, il est donc recommandé que l'administration ait lieu au moins 30 minutes avant le repas.

### **4.3 Contre-indications**

Ketesse ne peut être administré dans les cas suivants:

- hypersensibilité 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 qui ont 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 ou de perforation gastro-intestinale lors d'un traitement par un AINS.
- patients présentant un ulcère peptique actif, une hémorragie gastro-intestinale ou un quelconque antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale.
- patients présentant une dyspepsie chronique.
- 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'un dysfonctionnement rénal modéré à grave (clairance de la créatinine  $\leq$  59 ml/min).
- patients souffrant d'un trouble sévère 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 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Administer avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allergie.

L'utilisation concomitante du dexkétoprofène 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

Pour tous les AINS, ont été rapportées 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 du 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.

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 initialiser 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 ait guérison complète avant d'instaurer le traitement par du dexkétoproféne. 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 (particulièrement les saignements gastro-intestinaux), surtout au début 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 plaquettaire tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

#### Sécurité rénale

On fera 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.

On veillera 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

On fera 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. Il faudra aussi être prudent 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 le plus élevé 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.

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.

#### 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 la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque ce médicament est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'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.

#### 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.

La consommation d'alcool doit être évitée car elle peut intensifier les effets indésirables des AINS, surtout si elle affecte le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité posologique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Population pédiatrique

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

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

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

Combinaisons déconseillées:

- Autres AINS (y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2) et des doses élevées de salicylés ( $\geq 3$  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 monitoring 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 monitoring 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 du dexkétoprofène.
- Méthotrexate, utilisé à hautes doses de 15 mg/semaine ou plus: 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 nécessitant 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 (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Méthotrexate, utilisé à bas dosage, moins de 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)
- Probenécid: 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 glucuroconjugaison 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 uréique 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.
- Pémétréxed : l'utilisation concomitante d'AINS peut diminuer l'élimination de pémétréxed. 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 pémétréxed et de doses d'AINS doit être évitée pendant 2 jours avant et 2 jours après l'administration de pémétréxed.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de dexkétoprofène est contre-indiquée 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. À partir de la 20<sup>e</sup> 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 doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, à moins que ce ne soit absolument 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 20<sup>e</sup> 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 dexkétoprofène 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**

Ce médicament peut causer 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 des granulés en sachet, classés par système d'organes et par fréquence.

<b>CLASSES DE SYSTÈMES D'ORGANES</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt;1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1.000 à &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10.000 à &lt;1/1.000)</b>	<b>Très rare (&lt;1/10.000)</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				Neutropénie, thrombocytopénie	
<b>Troubles du système immunitaire</b>			Œdème laryngé	Réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Anorexie		
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie, anxiété			
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées, étourdissements, somnolence	Paresthésies, syncope		
<b>Affections oculaires</b>				Vision trouble	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige		Acouphènes	
<b>Affections cardiaques</b>		Palpitations		Tachycardie	Syndrome de Kounis
<b>Affections vasculaires</b>		Bouffées vasomotrices	Hypertension	Hypotension	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Bradypnée	Bronchospasme, dyspnée	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées et/ou vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie	Gastrite, constipation, sécheresse buccale, flatulence	Ulcère peptique, saignement ou perforation d'un ulcère peptique (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Lésion hépatocellu-		

			laire		
<b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Eruption	Urticaire, acné, augmentation de la sudation	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, œdème facial, réaction de photosensibilité, prurit	Érythème pigmenté fixe
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>			Dorsalgies		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Insuffisance rénale aiguë, Polyurie	Néphrite ou syndrome néphrotique	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Troubles menstruels, troubles prostatiques		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, douleur, asthénie, raideur, malaise	Œdème périphérique		
<b>Investigations</b>			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 hématomérose, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation d'une 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. 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). Réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare).

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de fortes doses et de traitement à long terme) peut être associée à un risque légèrement majoré d'incidents thrombotiques artériels (par exemple, infarctus myocardique ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://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 (sommolence, 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : dérivés de l'acide propionique

code ATC : M01AE17

Le dexkétoprofène trométamol est le sel de trométhamine 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 cyclooxygénase. Plus spécifiquement, il y a inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub>, qui produisent les prostaglandines PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  et PGD<sub>2</sub> ainsi que la prostacycline PGI<sub>2</sub> et les thromboxanes (TxA<sub>2</sub> et TxB<sub>2</sub>). 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**

Une étude de biéquivalence a été menée chez des volontaires sains pour comparer le dexkétoprofène 25 mg granulés en sachets et des comprimés pelliculés.

### Absorption

Après administration orale de granulés en sachet, le dexkétoprofène trométamol est rapidement absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes après 0,25-0,83 h quand administré avec de l'eau et 0,25-2,00 quand administré sans eau.

Dans l'étude de bioéquivalence, le dexkétoprofène 25 mg, granulés en sachet administré avec de l'eau, était bioéquivalent aux comprimés pelliculés en termes d'exposition totale (ASC) et de concentration maximale (C<sub>max</sub>). Le dexkétoprofène 25 mg granulés en sachet administré sans eau s'est avéré bioéquivalent aux comprimés pelliculés en termes d'ASC, alors que la C<sub>max</sub> était légèrement inférieure pour les granulés en sachet par rapport aux comprimés pelliculés. Cette petite différence de C<sub>max</sub> implique une différence négligeable de biodisponibilité légèrement en dehors de la plage d'acceptation de 20% (soit 20,35%).

Lors d'une administration concomitante avec des aliments, l'ASC ne change pas; toutefois, la C<sub>max</sub> du dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est ralentie (t<sub>max</sub> 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.

Dans des études pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, on a observé que l'aire sous la courbe (ASC) 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 du médicament.

### Biotransformation

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.

### Élimination

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et d'immunopharmacologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité chronique réalisées chez des souris et des singes ont généré un « No Observed Adverse Effect Level » (NOAEL) à des doses deux 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 correspondant à 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. Aucune preuve de tumorigénicité n'a été obtenue dans les études sur le kétoprofène chez la souris et le rat, mais dans cette dernière espèce, l'étude n'a pas été concluante en raison d'une faible survie.

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**

Copolymère de méthacrylate butylé basique

Silice colloïdale anhydre

Mannitol (E 421)

Arôme citron vert (contenant un arôme naturel de citron vert, de la gomme arabique et des triglycérides à chaîne moyenne)

Sucralose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachets monodose en polyéthylène téréphtalate-aluminium-polyéthylène.

2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 sachets par emballage ou multipack avec 500 sachets par emballage (5 boîtes de 100).

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

BE579395

Kettessegran en sachet RCP

Luxembourg

Numéro de l'autorisation de mise sur marché : 2021050076

Numéros nationaux :

- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*2 sachets: 0908588
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*4 sachets: 0908591
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*10 sachets: 0908607
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*20 sachets: 0908611
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*30 sachets: 0908624
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*50 sachets: 0908638
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 1\*100 sachets: 0908641
- Ketesse 25 mg granulés en sachet – 5\*100 sachets : 0908655

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01/02/2021

Date de dernier renouvellement : 09/12/2025

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 09/2025

Date d'approbation du texte: 10/2025