

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kettesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 2 ml contient: dexkétoprofène 50 mg (sous forme de dexkétoprofène trométamol). Chaque ml de solution injectable contient: dexkétoprofène 25 mg (sous forme de dexkétoprofène trométamol).

Excipients à effet notoire:

Chaque ampoule de 2 ml contient 200 mg d'éthanol (96%).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

pH (7,0 – 8,0)

Osmolarité (270-328 mOsmol/l)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère, quand l'administration par voie orale n'est pas appropriée, comme douleurs post-opératoires, coliques néphrétiques et lombalgies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 50 mg toutes les 8 à 12 heures. Si nécessaire, l'administration peut être répétée après un intervalle de 6 heures. La dose quotidienne totale ne devra pas dépasser 150 mg.

Kettesse solution injectable/pour perfusion est destiné à une utilisation de courte durée et le traitement doit être limité à la période symptomatique aiguë (pas plus de deux jours). Les patients recevront un traitement analgésique oral dès que possible.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

En cas de douleur post-opératoire modérée à sévère, Ketesse solution injectable/pour perfusion peut être utilisé en association avec les analgésiques opiacés, si nécessaire, aux doses recommandées chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés

Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, étant donné la baisse physiologique de la fonction rénale chez les sujets âgés, il est recommandé d'utiliser une dose plus faible en cas d'une diminution légère de la fonction rénale: dose

quotidienne totale de 50 mg (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La dose sera réduite à la dose quotidienne totale de 50 mg chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique légère à modérée (score Child-Pugh de 5 à 9) et leur fonction hépatique fera l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.4).

Kettesse solution injectable/pour perfusion ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh de 10 à 15) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La dose doit être réduite à 50 mg par jour au total chez les patients à la fonction rénale légèrement compromise (clairance de la créatinine de 60 à 89 ml/min) (voir rubrique 4.4). Ketesse solution injectable/pour perfusion ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Kettesse solution injectable/pour perfusion peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.

- Usage intramusculaire: le contenu d'une ampoule (2 ml) de Ketesse solution injectable/pour perfusion sera administré par injection lente profonde dans le muscle.
- Usage intraveineux:
 - Perfusion intraveineuse: la solution diluée, préparée comme décrit dans la rubrique 6.6, sera administrée en perfusion intraveineuse lente, d'une durée de 10 à 30 min. La solution doit toujours être conservée à l'abri de la lumière naturelle du jour.
 - Bolus intraveineux: si nécessaire, le contenu d'une ampoule (2 ml) de Ketesse solution injectable/pour perfusion peut être injecté en bolus intraveineux lent, en 15 secondes au moins.

Instructions pour manipuler le produit:

Lorsque Ketesse solution injectable/pour perfusion est administré par voie intramusculaire ou en bolus intraveineux, la solution sera injectée immédiatement après avoir été prélevée de l'ampoule colorée (voir également rubriques 6.2 et 6.6).

Pour l'administration en perfusion intraveineuse, la solution doit être diluée en respectant les précautions d'asepsie et conservée à l'abri de la lumière naturelle du jour (voir également rubriques 6.3 et 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Kettesse solution injectable/pour perfusion ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- patients avec une hypersensibilité à la substance active, à d'autres AINS, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.
- patients chez qui des substances qui ont une action similaire (par ex. acide acétylsalicylique et autres AINS) provoquent des crises d'asthme, de bronchospasme, de rhinite aiguë, ou entraînent des polypes nasaux, de l'urticaire ou de l'œdème angioneurotique.
- réactions photo-allergiques ou phototoxiques connues lors d'un traitement au moyen de kétoprofène ou de fibrates.
- patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale au cours d'un précédent traitement par un AINS.

- patients présentant un ulcère peptique actif/une hémorragie gastro-intestinale ou un quelconque antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale.
- patients souffrant de dyspepsie chronique.
- patients présentant d'autres saignements actifs ou des troubles de coagulation.
- patients avec une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse.
- patients avec une insuffisance cardiaque sévère.
- patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min).
- patients avec une fonction hépatique sévèrement altérée (score Child-Pugh de 10 à 15).
- patients avec une diathèse hémorragique et autres troubles de la coagulation.
- patients souffrant de déshydratation sévère (suite à des vomissements, des diarrhées ou un apport insuffisant de liquides).
- pendant le troisième trimestre de la grossesse et la période d'allaitement (voir rubrique 4.6).

Kettesse solution injectable/pour perfusion est contre-indiquée en administration neuraxiale (intrathécale ou épidurale) étant donné qu'elle contient de l'éthanol.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Il faut éviter l'utilisation simultanée de Ketesse et d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2.

On peut minimiser les effets indésirables en utilisant la dose efficace la plus faible possible, pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardio-vasculaires ci-dessous).

Sécurité gastro-intestinale

Ont été rapportées avec tous les AINS : Des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales pouvant s'avérer fatales et pouvant survenir à tout moment du traitement, avec ou sans signes précurseurs ou antécédents d'incidents gastro-intestinaux sévères. Lorsqu'une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale surviendrait chez des patients recevant Ketesse, le traitement sera interrompu.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est accru lorsqu'on augmente la posologie des AINS chez les patients ayant des antécédents d'ulcères, en particulier en cas de complication par hémorragie ou perforation (voir rubrique 4.3), et chez le sujet âgé. Sujets âgés : chez le sujet âgé, les effets indésirables aux AINS sont plus fréquents, en particulier l'hémorragie et la perforation gastro-intestinale qui peuvent s'avérer fatales (voir rubrique 4.2). Ces patients doivent commencer le traitement avec la plus petite dose disponible.

Comme il est recommandé pour tous les AINS, il convient d'analyser tout antécédent d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcère peptique afin de s'assurer de leur guérison totale, avant d'instaurer un traitement par dexkétoprofène. On sera particulièrement attentif à l'apparition de troubles digestifs, spécialement d'hémorragie gastro-intestinale chez des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents d'affections gastro-intestinales.

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car leur affection peut être exacerbée (voir rubrique 4.8).

Il faut également envisager l'administration d'une thérapie combinée par agents protecteurs (par ex, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) chez ces patients, ainsi que chez les patients nécessitant l'administration concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments pouvant accroître 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 rapporter tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier hémorragie gastro-intestinale), surtout pendant la phase initiale du traitement.

La prudence est de rigueur chez les patients recevant des médications concomitantes pouvant accroître le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Sécurité rénale

Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale. Chez ces patients, l'utilisation d'AINS peut résulter en une détérioration de la fonction rénale, une rétention hydrique et un œdème. La prudence est également indiquée chez les patients traités par diurétiques ou chez les patients qui pourraient développer une hypovolémie, vu le risque majoré de néphrotoxicité.

Il faut veiller à un apport adéquat de liquides pendant le traitement afin de prévenir la déshydratation et le risque augmenté de néphrotoxicité qui peut y être associé.

Comme tous les AINS, ce médicament peut augmenter l'urémie et la créatininémie. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut être associé à des effets indésirables sur le système rénal susceptibles d'aboutir à une néphrite glomérulaire, à une néphrite interstitielle, à une nécrose papillaire rénale, à un syndrome néphrotique et à l'insuffisance rénale aiguë.

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

Sécurité hépatique

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

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

Sécurité cardiovasculaire et cérébrovasculaire

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

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

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

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

Tous les AINS non sélectifs peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et allonger le temps de

saignement en inhibant la synthèse des prostaglandines. L'utilisation simultanée de dexkétoprofène et de doses prophylactiques d'héparines de bas poids moléculaire pendant la période post-opératoire a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et aucun effet sur les paramètres de la coagulation n'a été observé. Néanmoins, les patients qui reçoivent un traitement qui interfère avec l'hémostase, comme la warfarine ou autres dérivés de la coumarine ou de l'héparine, doivent être surveillés attentivement si du dexkétoprofène est administré (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 haut en début de traitement, la réaction apparaissant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Ketesse solution injectable/pour perfusion doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

Le dexkétoprofène peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de pneumonies communautaires d'origine bactérienne et de complications bactériennes de la varicelle. Lorsque ce médicament est administré pour soulager la douleur liée à une infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous. Jusqu'à présent, le rôle contributif des AINS dans l'aggravation de ces infections n'a pas pu être exclu. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation de Ketesse en cas de varicelle.

Autres informations

Une prudence particulière est requise chez les patients présentant:

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

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

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

Les patients avec de l'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 solution injectable/pour perfusion est à administrer avec prudence chez les patients atteints de troubles hématopoïétiques, de lupus érythémateux dissimulé ou de connectivite mixte.

Dans des cas isolés, une aggravation des infections des tissus mous a été décrite dans un contexte passager de l'emploi d'AINS. C'est pourquoi le patient est avisé de consulter immédiatement un médecin si des signes d'une infection bactérienne surviennent ou s'aggravent pendant le traitement.

Ce médicament contient jusqu'à 200 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 2 ml, équivalent à 3 mg/kg/dose (10% p/v). La quantité dans une ampoule (2 ml) de ce médicament équivaut à 5 ml de bière ou 2 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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

Population pédiatrique

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

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

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

Associations déconseillées:

- Autres AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) et les doses élevées de salicylés (≥ 3 g/jour): l'administration concomitante de plusieurs AINS peut majorer le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales par un effet de synergie.
- Anticoagulants: les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4) en raison de la liaison élevée aux protéines plasmatiques du dexkétoprofène ainsi que de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale. Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un monitoring des valeurs biologiques s'imposent.
- Héparines: augmentation du risque d'effet hémorragique (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale). Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un monitoring des valeurs biologiques s'imposent.
- Corticostéroïdes : risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Lithium (décrit pour différents AINS): les AINS accroissent les taux sanguins de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Ce paramètre requiert donc une surveillance lors de l'initialisation, de l'ajustement et de l'arrêt d'un traitement par dexkétoprofène.
- Méthotrexate utilisé aux doses élevées de 15 mg/semaine ou davantage: accroissement de la toxicité hématologique du méthotrexate suite à une diminution de sa clairance rénale par les agents anti-inflammatoires en général.
- Hydantoïnes et sulfamides: risque d'augmenter les effets toxiques de ces substances.

Associations nécessitant la prudence:

- Diurétiques, IEC, aminoglycosides antibactériens et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II: le dexkétoprofène peut réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (par exemple des patients déshydratés ou des patients âgés à fonction rénale compromise), l'administration concomitante d'agents qui inhibent la cyclooxygénase et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminoglycosides antibactériens peut se traduire par une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, qui est habituellement

réversible. En cas de prescription combinée de dexkétoprofène et d'un diurétique, il est indispensable de s'assurer que le patient est hydraté de manière adéquate et de surveiller la fonction rénale en début de traitement (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

- Méthotrexate, à doses inférieures à 15 mg/semaine: augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale sous l'effet des anti-inflammatoires en général. Surveillance hebdomadaire de la numération sanguine pendant les premières semaines d'administration de l'association. Surveillance accrue en présence d'une fonction rénale même légèrement altérée, ainsi que chez les sujets âgés.
- Pentoxifylline: risque accru de saignement. Intensifier la surveillance clinique et vérifier plus souvent le temps de saignement.
- Zidovudine: risque d'accroissement de la toxicité sur la lignée érythrocytaire par action sur les réticulocytes, et anémie sévère survenant une semaine après le début de l'administration des AINS. Vérifier la numération de la formule sanguine totale et celle des réticulocytes une ou deux semaines après le début de l'administration des AINS.
- Sulfonylurées: les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par déplacement des sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Associations à prendre en considération:

- Bêta-bloquants: un traitement par AINS peut réduire l'effet antihypertenseur en inhibant la synthèse des prostaglandines.
- Ciclosporine et tacrolimus: les AINS risquent de renforcer la néphrotoxicité par des effets médiés par les prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement combiné, il convient de mesurer la fonction rénale.
- Thrombolytiques: risque accru de saignement.
- Agents 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 exige des ajustements de la dose de dexkétoprofène.
- Glycosides cardiaques: les AINS peuvent augmenter la concentration sanguine des glycosides.
- Mifépristone: il existe un risque théorique que les inhibiteurs de la synthétase des prostaglandines peuvent altérer l'efficacité de la mifépristone. Des données limitées suggèrent que la co-administration d'AINS le jour de l'administration de prostaglandines n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de la grossesse.
- Antibiotiques de la famille des quinolones: les données animales indiquent que des doses élevées 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

Kettesse solution injectable/pour perfusion est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la

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

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);

Ils exposent la mère et le nouveau-né en fin de grossesse à:

- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même après une faible dose;
- une inhibition des contractions utérines se traduisant par un retard ou un allongement du travail.

Allaitement

On ignore si le dexkétoprofène est excrété dans le lait maternel. 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 Kettesse peut altérer la fertilité des femmes et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui éprouvent des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens pour infertilité, il faut envisager d'arrêter le dexkétoprofène.

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

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

4.8 Effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous sont repris les effets indésirables rapportés comme étant au moins potentiellement liés au dexkétoprofène dans des études cliniques, autant que les effets indésirables rapportés après la mise en vente de Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion, classés par systèmes d'organes et par ordre de fréquence.

| Classes/Systèmes d'organes | Fréquent (≥1/100 à <1/10) | Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) | Rare (≥1/10.000 à <1/1.000) | Très rare (<1/10.000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | --- | anémie | --- | neutropénie, thrombocytopénie | |
| Affections du système immunitaire | --- | --- | œdème laryngé | réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | --- | --- | hyperglycémie, hypoglycémie, hypertriglycéridémie, anorexie | --- | |
| Affections psychiatriques | --- | insomnie | | | |
| Affections du système nerveux | --- | céphalées, étourdissements, somnolence | paresthésies, syncope | --- | |
| Affections oculaires | --- | troubles visuels | --- | --- | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | --- | --- | acouphènes | --- | |
| Affections cardiaques | --- | --- | extrasystoles, tachycardie | --- | syndrome de Kounis |
| Affections vasculaires | --- | hypotension, bouffées vasomotrices | hypertension, thrombophlébite superficielle | --- | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | --- | --- | bradypnée | bronchospasme, dyspnée | |

Résumé des Caractéristiques du Produit

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Affections gastro-intestinales | nausées, vomissements | douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, constipation, hématomène, sécheresse buccale | ulcère peptique, hémorragie ou perforation d'ulcère peptique (voir rubrique 4.4) | pancréatite | |
| Affections hépatobiliaires | --- | --- | lésion hépatocellulaire | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | --- | dermatite, prurit, éruption, sudation accrue | urticaire, acné | syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidémique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, oedème facial, réactions de photosensibilité | érythème pigmenté fixe |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | --- | --- | raideur musculaire ou articulaire, crampes musculaires, dorsalgies | --- | |
| Affections du rein et des voies urinaires | --- | --- | insuffisance rénale aiguë, polyurie, douleurs rénales, cétonurie, protéinurie | néphrite ou syndrome néphrotique | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | --- | --- | troubles menstruels, troubles prostatiques | --- | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | douleur à l'endroit d'injection, réactions à l'endroit d'injection, notamment inflammation, hématome ou hémorragie | fièvre, fatigue, douleur, sensation de froid | frissons, oedème périphérique | --- | |
| Investigations | --- | --- | tests fonctionnels hépatiques anormaux | --- | |

La plupart des effets indésirables fréquemment observés sont d'origine gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale peuvent survenir et sont parfois d'issue fatale, en particulier chez le patient âgé (voir rubrique 4.4). Suite à l'administration, on a rapporté des nausées, des vomissements, une diarrhée, une flatulence, une constipation, une dyspepsie, une douleur abdominale, un méléna, une hématurie, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Moins fréquemment, on a observé la survenue d'une gastrite. Des cas d'œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en cas de traitement par AINS. Comme avec les autres AINS, les effets indésirables suivants pourraient apparaître : méningite aseptique, surtout chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou de connectivite mixte; de même, des réactions hématologiques (purpura, anémie aplastique et hémolytique, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire) pourraient apparaître.

Réactions bulleuses, incluant un 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 accru d'incidents thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La symptomatologie en cas de surdosage n'est pas connue. Des médicaments similaires ont occasionné des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales) et du système nerveux (sommolence, vertige, désorientation, céphalées).

En cas de prise ou d'administration accidentelle ou excessive, instaurer immédiatement un traitement symptomatique en fonction de l'état clinique du patient.

Le dexkétoprofène trométamol peut être éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: dérivés de l'acide propionique

Code ATC: M01AE17

Dexkétoprofène trométamol est le sel de trométhamine d'acide S-(+)-2-(3-benzoyl-phényl)propionique, un médicament analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique, qui

appartient au groupe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01AE).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié à la réduction de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase.

Plus précisément, il existe une inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG₂ et PGH₂, d'où la production de prostaglandines PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} et PGD₂ ainsi que de prostacycline PGI₂ et de thromboxanes (TxA₂ et TxB₂). De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation comme les kinines, provoquant une action indirecte qui s'ajouterait à l'action directe.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

Des études cliniques réalisées sur plusieurs modèles de douleurs démontrent une activité analgésique efficace du dexkétoprofène.

L'efficacité analgésique du dexkétoprofène administré par voie intramusculaire et intraveineuse dans la prise en charge des douleurs modérées à sévères, a été étudiée dans plusieurs modèles de douleurs chirurgicales (interventions orthopédiques et gynécologiques/abdominales), ainsi que dans des douleurs musculo-squelettiques (de type lombalgies aiguës) et des coliques néphrétiques.

Au cours des études réalisées, le début de l'effet analgésique était obtenu rapidement après l'administration et le pic de l'effet analgésique survenait endéans 45 minutes. La durée de l'effet analgésique après l'administration de 50 mg de dexkétoprofène est habituellement de 8 heures.

Des études cliniques sur la prise en charge des douleurs post-opératoires ont démontré que Ketesse solution injectable/pour perfusion réduisait significativement la consommation d'opiacés lorsque ces composés étaient associés. Dans les études de douleurs post-opératoires où les patients recevaient de la morphine par un système d'analgésie contrôlé par le patient, les patients traités par dexkétoprofène consommaient significativement moins de morphine (entre 30 à 45% de moins) que les patients du groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intramusculaire du dexkétoprofène trométamol chez l'homme, les pics de concentrations sont atteints après 20 minutes (gamme de 10 à 45 min). Pour des doses uniques de 25 à 50 mg, l'aire sous la courbe (ASC) s'est avérée proportionnelle à la dose après administration intramusculaire et intraveineuse.

Distribution

Comme pour les autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (99%), le volume de distribution a une valeur moyenne inférieure à 0,25 l/kg. La demi-vie de distribution était d'environ 0,35 heure et la demi-vie d'élimination variait de 1 à 2,7 heures.

Dans des études pharmacocinétiques à doses multiples, il a été observé que la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) après la dernière administration intramusculaire ou intraveineuse ne différaient pas des valeurs obtenues après une dose unique, indiquant l'absence d'accumulation du médicament.

Biotransformation et élimination

Après administration de dexkétoprofène trométamol, seul l'énantiomère S-(+) est retrouvé dans

les urines, démontrant qu'il n'y a pas de conversion en énantiomère R-(-) chez l'homme. La principale voie d'élimination du dexkétoprofène est la glucuroconjugaison suivie d'excrétion rénale.

Sujets âgés

Chez des sujets âgés sains (65 ans et plus), après la prise orale de doses uniques et répétées, l'exposition était significativement supérieure à celle de volontaires jeunes (jusqu'à 55%), tandis qu'il n'y avait pas de différence statistique dans les pics de concentrations et le temps requis pour atteindre les pics de concentrations. La demi-vie moyenne d'élimination était prolongée après des doses uniques et répétées (jusqu'à 48%), et la clairance totale apparente était réduite.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et d'immunopharmacologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité chronique réalisées chez des souris et des singes ont généré un « No Observed Adverse Effect Level » (NOAEL) à des doses 2 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez le singe, à des doses plus élevées, les principaux effets indésirables observés ont été du sang dans les selles, gain de poids corporel diminué et, à la dose la plus élevée, des lésions gastro-intestinales érosives. Ces effets ont été constatés à des doses entraînant une exposition au médicament 14 à 18 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'y a pas d'études sur le potentiel carcinogène chez les animaux.

Comme cela a été montré pour toute la classe des AINS, le dexkétoprofène peut provoquer des modifications de la survie embryo-foetale dans les modèles animaux, tant indirectement, par toxicité gastro-intestinale chez les mères enceintes, que directement sur le développement du fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol (96 %)

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour adaptation du pH)

Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Kettesse solution injectable/pour perfusion ne doit pas être mélangé dans un petit volume (par ex. dans une seringue) avec des solutions de dopamine, prométhazine, pentazocine, péthidine ou hydroxyzine, ceci provoquerait une précipitation de la solution.

Les solutions diluées pour perfusion obtenues comme mentionné à la rubrique 6.6 ne doivent pas être mélangées avec la prométhazine et la pentazocine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après dilution selon les instructions données à la rubrique 6.6, la solution diluée, à condition d'être protégée de la lumière naturelle du jour de manière adéquate, s'avère chimiquement stable pendant 24 heures, lorsqu'elle est conservée à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les temps de conservation et les conditions avant l'emploi sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser les 24 heures à 2 - 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules colorées en verre de type I contenant 2 ml de solution injectable//pour perfusion.

Conditionnements: 1, 5, 6, 10, 20, 50 ou 100 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Kettesse solution injectable/pour perfusion s'est avéré être compatible en mélange dans de petits volumes (par ex. dans une seringue) avec des solutions injectables d'héparine, lidocaïne, morphine et théophylline.

Pour administration en perfusion intraveineuse, le contenu d'une ampoule (2 ml) de Ketesse solution injectable/pour perfusion devrait être dilué dans un volume de 30 à 100 ml de solution physiologique, de glucose ou de solution lactate de Ringer.

La solution devrait être diluée de façon aseptique et protégée de la lumière naturelle du jour (voir aussi rubrique 6.3). La solution diluée est une solution limpide.

Kettesse solution injectable/pour perfusion, dilué dans 100 ml de solution physiologique ou glucosée, s'est avéré compatible avec les produits médicaux suivants: dopamine, héparine, hydroxyzine, lidocaïne, morphine, péthidine et théophylline.

On n'a pas observé d'adsorption de la substance active lorsque des solutions diluées de Ketesse solution injectable/pour perfusion ont été conservées dans des sacs en matière plastique ou des dispositifs pour administration constitués d'Ethyl Vinyl Acétate (EVA), Cellulose Propionate (CP), PolyÉthylène Faible Densité (LDPE) et Chlorure de PolyVinyl (PVC).

Kettesse solution injectable/pour perfusion est destinée uniquement à usage unique et toute solution inutilisée doit être éliminée. Seule une solution limpide et incolore peut être utilisée. Avant l'administration, il faut inspecter visuellement la solution afin de s'assurer qu'elle est limpide et incolore: elle ne doit pas être utilisée si l'on observe des particules.

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

BE254405

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché: 2009030246

Numéros nationaux:

- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 1 ampoule: 0892362
- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 5 ampoules: 0892376
- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 6 ampoules: 0348997
- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 10 ampoules: 0892393
- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 20 ampoules: 0892409
- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 50 ampoules: 0892412

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Ketesse 50 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion – 100 ampoules: 0349008

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

Date de première autorisation: 14 juillet 2003

Date de dernier renouvellement: 6 mars 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 09/2025

Date d'approbation : 10/2025