

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2 ml bevat: 50 mg dexketoprofen (als dexketoprofen trometamol).

Elke ml oplossing voor injectie bevat 25 mg dexketoprofen (als dexketoprofen trometamol).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul van 2 ml bevat 200 mg ethanol (96%).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere en kleurloze oplossing.

pH (7,0 – 8,0)

Osmolariteit (270-328 mOsmol/l)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van matige tot ernstige acute pijn, wanneer toediening via orale weg niet is aangewezen, zoals postoperatieve pijn, niersteenkolieken en lumbago.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 50 mg om de 8 à 12 uur. Zo nodig mag de toediening na een interval van 6 uur herhaald worden. De totale dagdosis mag niet meer zijn dan 150 mg.

Ketesse oplossing voor injectie/infusie is bestemd voor kortdurend gebruik en de behandeling moet beperkt blijven tot de periode van acute symptomen (niet langer dan twee dagen). Zodra mogelijk moeten de patiënten met een oraal analgeticum behandeld worden.

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

Bij matige tot ernstige postoperatieve pijn mag Ketesse oplossing voor injectie/infusie zo nodig in combinatie met opiaten gebruikt worden, in de aanbevolen doses voor volwassenen (zie rubriek 5.1).

Oudere personen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Aangezien de nierfunctie bij ouderen verminderd is, wordt echter aangeraden om een lagere dosis te gebruiken in geval van een licht verminderde nierfunctie: totale dagdosis van 50 mg (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 5 tot 9) moet de dosis verlaagd worden tot een totale dagdosis van 50 mg. De leverfunctie moet nauwlettend gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Ketesse oplossing voor injectie/infusie mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score van 10 tot 15) (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 60 tot 89 ml/min) moet de totale dagdosis beperkt worden tot 50 mg (zie rubriek 4.4). Ketesse oplossing voor injectie/infusie mag niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \leq 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatriesch patiënten:

Ketesse werd niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. Derhalve zijn de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten niet vastgesteld en mag het product niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Ketesse oplossing voor injectie/infusie mag intramusculair of intraveneus worden toegediend.

- Intramusculair gebruik: de inhoud van een ampul (2 ml) Ketesse oplossing voor injectie/infusie moet langzaam en diep in de spier worden ingespoten.
- Intraveneus gebruik:
 - Intraveneuze infusie: de verdunde oplossing, bereid zoals beschreven in rubriek 6.6, moet door middel van een langzame intraveneuze infusie gedurende 10 tot 30 min worden toegediend. De oplossing moet steeds tegen natuurlijk daglicht beschermd worden.
 - Intraveneuze bolus: zo nodig mag de inhoud van een ampul (2 ml) Ketesse oplossing voor injectie/infusie als langzame intraveneuze bolus gedurende minstens 15 seconden worden ingespoten.

Instructies voor het hanteren van dit product:

Wanneer Ketesse oplossing voor injectie/infusie intramusculair of als intraveneuze bolus wordt toegediend, moet de oplossing onmiddellijk nadat ze uit de gekleurde ampul werd gezogen, worden ingespoten (zie ook rubrieken 6.2 en 6.6).

Voor toediening als intraveneuze infusie moet de oplossing onder aseptische omstandigheden verdund worden en beschermd worden tegen natuurlijk daglicht (zie ook rubrieken 6.3 en 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ketesse oplossing voor injectie/infusie mag niet worden toegediend in onderstaande gevallen:

- patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten bij wie stoffen met vergelijkbare werking (bv. acetylsalicylzuur en andere NSAID's) een crisis van astma, bronchospasmen of acute rhinitis bespoedigen of aanleiding geven tot neuspoliepen, 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 maagzweer/gastro-intestinale bloeding of met eender welke voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding, maagzweer of perforatie.
- patiënten met chronische dyspepsie.

- patiënten met andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.
- patiënten met ernstig hartfalen.
- patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 59 ml/min).
- patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score van 10 tot 15).
- patiënten met hemorragische diathese of andere stollingsstoornissen.
- patiënten met ernstige dehydratatie (als gevolg van braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Ketesse oplossing voor injectie/infusie is gecontra-indiceerd voor toediening in het centrale zenuwstelsel (intratheaal of epiduraal) omdat ze ethanol bevat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtig toedienen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie.

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

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

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, zweer of perforatie die fataal kan zijn, zijn op gelijk welk moment tijdens de behandeling met alle NSAID's gemeld, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige voorvallen van het maagdstelsel. Wanneer een maagdstelselbloeding of ulcus zou optreden bij een patiënt die Ketesse krijgt toegediend, moet de behandeling gestaakt worden.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een zweer, met name bij een bloeding of perforatie als complicatie (zie rubriek 4.3), en bij oudere personen.

Ouderen: oudere personen vertonen een verhoogde frequentie van bijwerkingen voor NSAID's, met name bloeding en perforatie van het maagdstelsel die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Deze patiënten moeten een behandeling starten 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 worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van een aandoening van het maagdstelsel (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompinhibitoren) moet overwogen worden bij deze patiënten en ook bij patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het risico voor het maagdstelsel verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van toxiciteit van het maagdstelsel, met name bij ouderen, moeten alle ongebruikelijke buikklachten (met name een bloeding van het maagdstelsel) melden, in het bijzonder tijdens de eerste fase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen die tot een verhoogd risico zou kunnen leiden voor een zweer of bloeding, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nierveiligheid

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten kan het gebruik van NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, vochtretentie en oedeem. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica krijgen of bij patiënten die hypovolemie kunnen ontwikkelen aangezien er een verhoogd risico op nefrotoxiciteit bestaat. Tijdens de behandeling moet een adequate vochtinname verzekerd worden om dehydratatie en de mogelijk geassocieerde toegenomen niertoxiciteit te voorkomen.

Zoals bij alle NSAID's kunnen de plasmaspiegels van ureum stikstof en creatinine stijgen.

Zoals bij andere remmers van de prostaglandinesynthese kan dit middel geassocieerd zijn met bijwerkingen op het renale systeem die kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, nefrotisch syndroom en acuut nierfalen.

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

Leverveiligheid

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Zoals bij andere NSAID's kan dit geneesmiddel een voorbijgaande lichte verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken, alsook significante stijgingen van SGOT en SGPT. In geval van een relevante stijging van deze parameters, moet de behandeling worden stopgezet. Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire veiligheid

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

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

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen bijgevolg alleen behandeld worden met dexketoprofen na zorgvuldige overweging. 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 overgevoelighedsreactie geassocieerd met vernauwing van de kransslagaders, die mogelijk kunnen leiden tot een myocardinfarct.

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Het gelijktijdig gebruik van dexketoprofen trometamol en profylactische dosissen van laagmoleculair-gewicht heparines in de postoperatieve periode werd beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken en er werd geen effect op coagulatieparameters waargenomen. Desondanks dienen patiënten die een

behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, zoals warfarine of andere coumarines of heparines nauwkeurig opgevolgd te worden als dexketoprofen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

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

Huidreacties

Ernstige huidreacties (waarvan sommige fataal), waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gemeld in associatie met het gebruik van NSAID's. Patiënten lijken het hoogste risico op dergelijke reacties te hebben in het begin van de behandeling, aangezien de reactie in de meeste gevallen begon binnen de eerste maand van de behandeling. Kettese oplossing voor injectie/infusie moet stopgezet worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels, of elk ander teken van overgevoeligheid.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

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

Andere informatie

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyriene metabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie)
- met dehydratatie
- onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep

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

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

Patiënten met astma gecombineerd met chronische rhinitis, chronische sinusitis, en/of neuspoliepen hebben een hoger risico op allergie voor acetylsalicylzuur en/of NSAID's dan de rest van de populatie. Toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasme veroorzaken, meer bepaald bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of NSAID's (zie rubriek 4.3).

Kettese oplossing voor injectie/infusie moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten met stoornissen in de haemotopoïese, systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekte.

In geïsoleerde gevallen werd een verergering van infecties van de zachte weefsels beschreven die

in tijdelijk verband stond met het gebruik van NSAID's. Daarom moet de patiënt weten dat hij onmiddellijk een arts moet raadplegen als tijdens de behandeling tekenen van een bacteriële infectie optreden of verergeren.

Dit middel bevat tot 200 mg alcohol (ethanol) per ampul van 2 ml, overeenkomend met 3 mg/kg/dosis (10% w/v). De hoeveelheid per ampul (2 ml) van dit geneesmiddel komt overeen met 5 ml bier of 2 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is m.a.w. in principe "natriumvrij".

Pediatrische patiënten

De veiligheid van het product bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties kunnen optreden bij gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in het algemeen:

Af te raden combinaties:

- Andere NSAID's (waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren) en hoge doses salicylaten (≥ 3 g/dag): gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het risico op maagdarmlcera en -bloedingen verhogen door een synergetisch effect.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4) wegens de hoge binding van dexketoprofen aan plasmaproteïnen evenals de remming van de trombocytenfunctie en de beschadiging van de gastroduodenale mucosa. Als de combinatie niet vermeden kan worden, is strikt klinisch toezicht en controle van de biologische waarden noodzakelijk.
- Heparines: verhoging van het risico op hemorragieën (wegens de remming van de trombocytenfunctie en de beschadiging van de gastroduodenale mucosa). Als de combinatie niet vermeden kan worden, is strikt klinisch toezicht en controle van de biologische waarden noodzakelijk.
- Corticosteroïden: verhoogd risico van een zweer of bloeding van het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.4).
- Lithium (beschreven voor verschillende NSAID's): NSAID's verhogen de lithiumspiegels in het bloed, die toxische concentraties kunnen bereiken (verminderde renale excretie van lithium). Deze parameter moet dus gecontroleerd worden bij het begin, bij de aanpassing en bij de stopzetting van een behandeling met dexketoprofen.
- Methotrexaat gebruikt in hoge doses van 15 mg/week of meer: verhoging van de hematologische toxiciteit van methotrexaat door een afname van de renale klaring door ontstekingsremmers in het algemeen.
- Hydantoïnes en sulfamiden: dexketoprofen kan de toxische effecten van deze stoffen versterken.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

- Diuretica, ACE-remmers, antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine II-receptorantagonisten: dexketoprofen kan het effect van diuretica en van antihypertensiva afzwakken. Bij bepaalde patiënten met een verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van stoffen die het cyclo-oxygenase remmen en van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden tot een bijkomende verslechtering van de nierfunctie leiden, die gewoonlijk omkeerbaar is. Als dexketoprofen

gelijktijdig met een diureticum wordt voorgeschreven, moet ervoor gezorgd worden dat de patiënt voldoende water inneemt en dat de nierfunctie bij het begin van de behandeling gecontroleerd wordt (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

- Methotrexaat gebruikt in doses lager dan 15 mg/week: verhoging van de hematologische toxiciteit van methotrexaat door een afname van de renale klaring door ontstekingsremmers in het algemeen. Wekelijkse controle van het bloedbeeld gedurende de eerste weken van de toediening van de combinatie is vereist. Extra waakzaamheid is geboden bij een zelfs lichte wijziging van de nierfunctie en bij ouderen.
- Pentoxyfilline: verhoogd risico op bloedingen. Verhoogde klinische controle en regelmatige controle van de bloedingstijd zijn vereist.
- Zidovudine: risico op toename van de rode-bloedcellijn toxiciteit via inwerking op de reticulocyten, en ernstige anemie die één week na het begin van de toediening van NSAID's optreedt. Controleer het totale aantal bloedcellen en reticulocyten één of twee weken na het begin van de toediening van NSAID's.
- Sulfonylurea: NSAID's kunnen het hypoglykemisch effect van sulfonylurea versterken door verdrijving uit de bindingsplaatsen op de plasmaproteïnen.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

- Bètablokkers: behandeling met NSAID's kan het bloeddrukverlagende effect afzwakken door de prostaglandinesynthese te remmen.
- Ciclosporine en tacrolimus: NSAID's kunnen de nefrotoxiciteit versterken door middel van effecten die gemedieerd worden door renale prostaglandines. Tijdens een combinatiebehandeling moet de nierfunctie geëvalueerd worden.
- Trombolytica: verhoogd risico op bloedingen.
- Antiaggregantia en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico van een bloeding van het maagdarmstelsel (zie rubriek 4.4)
- Probenecid: De plasmaspiegels van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn. Deze interactie kan te wijten zijn aan een remmend mechanisme ter hoogte van de tubulaire secretie en de glucuronconjugatie, en aanpassing van de dosis dexketoprofen is noodzakelijk.
- Cardiale glycosiden: NSAID's kunnen de concentratie van glycosiden in het bloed verhogen.
- Mifepriston: er bestaat een theoretische risico dat prostaglandinesynthetaseremmers de werking van mifepriston kunnen wijzigen. Beperkte gegevens suggereren dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de toediening van prostaglandine geen negatieve invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de cervicale rijping of de uteruscontractiliteit en de klinische werkzaamheid in de medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.
- Chinolon-antibiotica: gegevens uit dierenproeven wijzen erop dat hoge doses chinolonen in combinatie met NSAID's het risico op het ontstaan van convulsies kunnen verhogen.
- Tenofovir: gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het ureum- en creatininegehalte in plasma verhogen, de nierfunctie dient te worden gecontroleerd om een mogelijke synergetische invloed op de nierfunctie te controleren.
- Deferasirox: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen. Nauwkeurige klinische controle is vereist wanneer deferasirox gecombineerd wordt met deze stoffen.
- Pemetrexed: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan de eliminatie van pemetrexed doen afnemen, voorzichtigheid is dus nodig bij het toedienen van hogere doses NSAID's. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min), dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's doses te worden vermeden gedurende 2 dagen voor en 2 dagen na toediening van pemetrexed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ketesse oplossing voor injectie/infusie is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de

zwangerschap en tijdens de 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 embryofetale 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 eerst 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 wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens.

Ketesse is gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Zoals andere NSAID's kan het gebruik van Ketesse de vruchtbaarheid van de vrouw beïnvloeden en wordt het niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of die onvruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet overwogen worden om de behandeling met dexketoprofen te stoppen.

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

Ketesse oplossing voor injectie/infusie 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 Kettesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie, zijn in de onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar orgaansysteem en geordend naar frequentie:

Systeem/Orgaanklasse	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoening en	---	anemie	---	neutropenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem - aandoeningen	---	---	larynx-oedeem	anafylactische reactie, inclusief anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornisse n	---	---	hyperglykemie, hypoglykemie, hypertriglyceride mie, anorexie	---	
Psychische stoornissen	---	slapeloosheid			
Zenuwstelselaandoenin -gen	---	hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	paresthesie, syncope	---	
Oogaandoeningen	---	wazig zicht	---	---	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	---	---	tinnitus	---	
Hartaandoeningen	---	---	extrasystoles, tachycardie	---	Kounis- syndroom
Bloedvataandoeningen	---	hypotensie, opvliegers	hypertensie, oppervlakkige tromboflebitis	---	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoenin -gen	---	---	bradypneu	bronchiaal spasme, dyspneu	
Maagdarmstelsel - aandoeningen	nausea, braken	buikpijn, dyspepsie, diarree,	ulcus pepticum, hemorragie of perforatie van	pancreatitis	

Samenvatting van de Productkenmerken

		constipatie, hematemese, droge mond	een ulcus pepticum (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen	---	---	hepatocellulaire schade		
Huid- en onderhuidaandoeninge n	---	dermatitis, jeuk, huiduitslag, overmatig zweten	urticaria, acne	syndroom van Stevens- Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndoom van Lyell), angio-oedeem, faciaal oedeem, fotosensibiliteitsrea cties	Fixed-drug eruption
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	---	---	gewrichts- of spierstijfheid, spierkrampen, dorsalgie	---	
Nier- en urine- en aandoeningen	---	---	acuut nierfalen, polyurie, nierpijn, ketonurie, proteïnurie	nefritis of nefrotisch syndroom	
Voortplantingsstelsel- en aandoeningen	---	---	menstruatiestoornis sen, prostaatstoornis sen	---	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats - stoornissen	pijn op de injectieplaats, reacties op de injectieplaats, met name ontsteking, hematoom of hemorragie	koorts, vermoeidheid, pijn, gevoel van koude	rillingen, perifeer oedeem	---	
Onderzoeken	---	---	abnormale leverfunctieteste n	---	

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Peptische ulcera, perforatie of bloeding van het maagdarmsstelsel, soms met fatale afloop, met name bij ouderen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie,

dyspepsie, buikpijn, melaena, haematemesis, stomatitis ulcerosa, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) zijn gemeld na toediening. Minder frequent werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's.

Zoals met andere NSAID's kunnen volgende bijwerkingen optreden: aspetische meningitis, vooral bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekte en hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie, zelden, agranulocytose en beenmerghypoplasië).

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 of toediening moet onmiddellijk een symptomatische behandeling ingesteld worden naar gelang de klinische toestand van de patiënt. Dextetoprofen trometamol kan door middel van dialyse verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE17.

Dextetoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoyl-fenyl)propionzuur, een analgetisch, anti-inflammatoir en antipyretisch geneesmiddel dat behoort tot de groep van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (M01AE).

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen is gebaseerd op de vermindering van de prostaglandinesynthese door remming 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, PGF₂ α 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

Studies bij dieren en mensen tonen aan dat dexketoprofen een remmer is van COX-1 en COX-2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies die over verschillende pijnmodellen werden uitgevoerd, wijzen uit dat dexketoprofen een doeltreffende analgetische werking heeft.

De analgetische werking van dexketoprofen toegediend via intramusculaire en intraveneuze weg voor de verzorging van matige tot ernstige pijn, werd in verschillende modellen van chirurgische pijn (orthopedische en gynaecologische/abdominale ingrepen), skeletspierpijn (van het type van acute lumbago) en niersteenkoliëken bestudeerd.

Tijdens deze studies trad het analgetische effect snel na toediening in en werd de piek van analgetische werking binnen 45 minuten bereikt. De duur van het analgetische effect na toediening van 50 mg dexketoprofen is gewoonlijk 8 uur.

Klinische studies over de verzorging van postoperatieve pijn hebben uitgewezen dat Ketesse oplossing voor injectie/infusie het gebruik van opiaten significant verminderde wanneer deze in combinatie werden toegediend. In studies over postoperatieve pijn waarin patiënten met een pijnpomp zelf morfine konden toedienen, gebruikten patiënten behandeld met dexketoprofen significant minder morfine (30 tot 45% minder) dan patiënten van de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van dexketoprofen trometamol aan mensen worden de piekconcentraties na 20 minuten bereikt (gamma van 10 tot 45 min). Voor eenmalige doses van 25 tot 50 mg bleek de area under the curve (AUC) evenredig te zijn met de dosis na intramusculaire en intraveneuze toediening.

Distributie

Zoals voor andere geneesmiddelen die sterk aan plasmaproteïnen binden (99%), is het gemiddelde distributievolume kleiner dan 0,25 l/kg. De distributiehelfwaardetijd bedroeg ongeveer 0,35 uur en de eliminatiehelfwaardetijd schommelde tussen 1 en 2,7 uur.

In farmacokinetische studies met verscheidene doses werd waargenomen dat de C_{max} en de AUC na de laatste intramusculaire of intraveneuze toediening niet verschilden van de waarden die bekomen werden na eenmalige toediening, wat erop wijst dat er geen stapeling van het geneesmiddel optreedt.

Biotransformatie en eliminatie

Na toediening van dexketoprofen trometamol wordt enkel het enantiomeer S-(+) in de urine teruggevonden, wat erop wijst dat er bij mensen geen omzetting in enantiomeer R-(-) plaatsvindt.

De voornaamste eliminatieweg van dexketoprofen is glucuronoconjugatie, gevolgd door renale excretie.

Oudere personen

Bij gezonde oudere patiënten (65 jaar en ouder) was de blootstelling na orale inname van eenmalige en herhaalde doses significant hoger dan bij jonge vrijwilligers (tot 55%), terwijl er geen statistisch verschil was tussen de piekconcentraties en de tijd tot het bereiken van de piekconcentraties. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was verlengd na eenmalige en herhaalde doses (tot 48%) en de totale schijnbare klaring was verminderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en immunofarmacologie. Chronische toxiciteitstudies uitgevoerd bij muizen en apen wijzen op een “No Observed Adverse Effect Level” (NOAEL) bij doses tweemaal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij apen waren, bij hogere doses, de belangrijkste waargenomen bijwerkingen bloed in de faeces, verminderde toename van het lichaamsgewicht en, bij de hoogste dosis, erosieve gastro-intestinale letsels. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij doses die overeenkwamen met een blootstelling aan het geneesmiddel van 14 tot 18 maal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Er zijn geen studies over het carcinogene potentieel bij dieren.

Zoals 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

Ethanol (96 %)

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ketesse oplossing voor injectie/infusie mag niet in een klein volume (bv. in een spuit) gemengd worden met oplossingen van dopamine, promethazine, pentazocine, pethidine of hydroxyzine. Dit zou de oplossing doen neerslaan.

Verdunde oplossingen voor intraveneuze infusie die bereid werden zoals beschreven in rubriek 6.6, mogen niet met promethazine of pentazocine gemengd worden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na verdunning volgens de instructies die in rubriek 6.6 worden gegeven, blijkt de verdunde oplossing 24 uur chemisch stabiel te zijn bij 25°C, op voorwaarde dat ze tegen natuurlijk daglicht wordt beschermd.

Microbiologische gezien zou het product onmiddellijk gebruikt moeten worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en de bewaarcondities van het product vóór gebruik. Het product mag normaal niet langer dan 24 uur bij 2-8°C worden bewaard, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gekleurde ampullen in type I glas met 2 ml oplossing voor injectie/infusie.

Verpakkingen: 1, 5, 6, 10, 20, 50 of 100 ampullen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kettesse oplossing voor injectie/infusie kan zonder probleem in een klein volume (bv. in een spuit) worden gemengd met oplossingen voor injectie die heparine, lidocaïne, morfine en theofylline bevatten.

Voor toediening via intraveneuze infusie moet de inhoud van één ampul (2 ml) Ketesse oplossing voor injectie/infusie worden verdund in een volume van 30 tot 100 ml gewone fysiologische zoutoplossing, glucose of Ringer-lactaatoplossing.

De oplossing moet aseptisch worden verdund worden en tegen natuurlijk daglicht beschermd (zie ook rubriek 6.3). De verdunde oplossing is een heldere oplossing.

Kettesse oplossing voor injectie/infusie, verdund in een volume van 100 ml gewone fysiologische zoutoplossing of glucose-oplossing, is verenigbaar gebleken met de volgende geneesmiddelen: dopamine, heparine, hydroxyzine, lidocaïne, morfine, pethidine en theofylline. Er blijkt geen sorptie van de werkzame stof op te treden wanneer verdunde oplossingen van Ketesse oplossing voor injectie/infusie worden bewaard in plastic zakken of in een toedieningssysteem van EthylVinylAcetaat (EVA), CellulosePropionaat (CP), Low Density PolyEthyleen (LDPE) en PolyVinylChloride (PVC).

Kettesse oplossing voor injectie/infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en ongebruikte oplossing moet verwijderd worden.

De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd om zeker te zijn dat ze helder en kleurloos is: ze mag niet worden gebruikt als er deeltjes worden waargenomen.

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België

BE254405

Luxemburg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2009030246

Nationale nummers:

- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 1 ampul: 0892362
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 5 ampullen: 0892376
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 6 ampullen: 0348997
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 10 ampullen: 0892393
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 20 ampullen: 0892409
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 50 ampullen: 0892412
- Ketesse 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie – 100 ampullen: 0349008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2003

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 09/2025

Goedkeuringsdatum: 10/2025