

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KETOFEN 50 mg, Gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kétoprofène 50 mg

Pour une gélule

Excipient(s) à effet notoire : Sans objet

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1/ Traitement symptomatique au long cours:

- Des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique),
- De certaines arthroses douloureuses et invalidantes

2/ Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:

- Rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- Arthrites microcristallines,
- Arthroses,
- Lombalgies,
- Radiculalgies.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie:

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice / risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

- Traitement symptomatique au long cours : 3 gélules à 50 mg par jour, soit 150 mg par jour.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : 4 gélules à 50 mg par jour, soit 200 mg par jour.

Fréquence d'administration :

Les gélules sont à prendre au cours des repas.
La posologie quotidienne est à répartir en 2 à 3 prises par jour.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter, si nécessaire, celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques: (voir rubrique 4.4)

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (voir rubrique 4.8),
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de KETOFEN avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (voir également les rubriques 4.2 et 4.3).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à

type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant KETOFEN, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.

Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par KETOFEN devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:

- Sujets âgés,
- Médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- Hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- Insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale chronique,
- Syndrome néphrotique,

- Néphropathie lupique,
- Cirrhose hépatique.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.

Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.

Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.

Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.

De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

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

Risque lié à l'hyperkaliémie:

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml /min)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec les diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).

Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.

+ Diurétiques,

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine)

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Ténofovir disoproxil

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

+ Antiagrégants plaquettaires

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Majoration du risque hémorragique (voir rubrique 4.4)

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)

Augmentation du risque hémorragique.

+ Deferasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque de saignement.

Surveillances clinique et du temps de saignement plus fréquente nécessaire.

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparochisis. Le risque absolu de malformations cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardio-vasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogénèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1^{er} trimestre et 2^{ème} trimestre de la grossesse.

Au cours du 3^{ème} trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à:

- Une atteinte fonctionnelle rénale:

- *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire:

Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).

- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence:

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation de KETOFEN ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

Allaitement

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales

- Fréquent: dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements,
- Peu fréquent: diarrhée, constipation, flatulence, gastrite,
- Rare: stomatite, ulcère peptique, colite,
- Fréquence indéterminée: exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes: celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée: œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous cutané

- Peu fréquent: éruption, rash, prurit,
- Fréquence indéterminée: urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopecie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Rare: crise d'asthme,
- Fréquence indéterminée: bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux

- Peu fréquent: céphalées, vertige, somnolence,
- Rare: paresthésies,
- Fréquence indéterminée: méningites aseptique, convulsions, troubles du goût.

Affections psychiatriques

- Fréquence indéterminée: confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires

- Rare: flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Rare: acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquence indéterminée: rétention hydrosodée.

Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque ([voir rubrique 4.4](#)).

Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Rare: anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée: agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires

- Rare: augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques

- Peu fréquent: œdème,
- Fréquence indéterminée: insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

- Fréquence indéterminée: hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration

- Peu fréquent: fatigue,
- Rare: prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de Kétoprofène. Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS,

code ATC : M01AE03

(M: Muscle et Squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène à l'instar d'autres AINS une composante antalgique centrale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 60 à 90 minutes après administration orale.

Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (C_{max}). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Distribution

La demi-vie plasmatique moyenne est de 1,5 à 2 heures, pour la voie orale.

Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4^{ème} heure suivant une prise orale.

Il traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Métabolisme

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus: l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Excrétion

Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein et 1 à 8 % dans les fécès.

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physio-pathologiques

- ***Sujets âgés***: chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée (3 h).
- ***Insuffisants rénaux***: chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, avicel PH 102, carboxyméthylamidon sodique type A, gélatine, mannitol et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine et dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Flacon en polyéthylène haute densité PEHD contenant 24 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires DAR ESSAYDALI

Rue commandant Béjaoui – Cité Ettaïeb

3000 Sfax Tunisie

Tél : 74221600

Fax : 74221644

daessaydali@daessaydali.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM N° 921 311 1 : Flacon de 24 gélules

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

Date de première autorisation de mise sur le marché 13/05/2002

Date de renouvellement de l'autorisation 11/05/2012

10.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C