

PRESENTATION ET COMPOSITION : étui de 14 gélules contenant des microgranules à libération prolongée (transparente et orange) dosées à 200 mg de kétoprofène. *Excipient* : saccharose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, gomme laque, éthylcellulose, talc.

Enveloppe de la gélule : gélatine, jaune de quinoléine, dioxyde de titane, érythrosine. **Calibrage** : n° 1. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au 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. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Mode d'administration : Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau. **Posologie et fréquence d'administration** : 1 gélule par jour, en une prise, au cours d'un repas. CTJ = 0,37 €. **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* : cf. section « mises en garde et précautions d'emploi ». **CONTRE-INDICATIONS** : Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients du produit, à partir du 6^{ème} mois de la grossesse (cf. Chapitre Grossesse et Allaitement), antécédent d'asthme déclenché par la prise de kétoprofène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, ulcère gastrique ou intestinal en évolution, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI** : - Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse 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.- Des risques d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcères/perforations existent et peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le patient présentant des troubles de la fonction plaquettaire ou chez les patients soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (Cf. chapitre interactions médicamenteuses). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère interrompre immédiatement le traitement.- Comme les autres AINS, le kétoprofène peut masquer les signes de progression d'une infection.- Le kétoprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents gastro-intestinaux (ulcère gastro-duodénal, colite ulcéraire, maladie de Crohn).- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. Chez ces patients, l'administration de kétoprofène peut provoquer une diminution du flux sanguin rénal liée à l'inhibition des prostaglandines et peut conduire à une insuffisance rénale aiguë. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, une aggravation de l'état du malade peut survenir.- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi des transaminases est recommandé.- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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 hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités. **Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire** : Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique. 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 les salicylés à fortes doses)** : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive) ; **anticoagulants oraux** : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite ; **héparines** (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite ; **lithium** (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam) : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, 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 15 mg/semaine)** : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les AINS) ; 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 ; **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : **diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II** : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement ; **méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures à 15 mg/semaine)** : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques). 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 ; **Associations à prendre en compte** : **autres antiagrégants plaquettaires** : (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost) : augmentation du risque hémorragique ; **autres hyperkaliémisants** (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémisants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime) : risque d'hyperkaliémie ; **bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS) ; **ciclosporine** : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé ; **dispositif intra-utérin** : risque controversé de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin ; **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des

prostaglandines peuvent exposer : - le fœtus à : une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios, - la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement. En conséquence, la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6ème mois. Allaitement : Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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. **EFFETS INDESIRABLES** : - Effets gastro-intestinaux : ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, diarrhée, constipation, gêne gastro-intestinale et douleurs gastriques, gastrites, stomatites, plus rarement colites. 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. Les effets indésirables les plus graves sont l'ulcère gastro-duodénal, l'hémorragie digestive et les perforations intestinales. - Réactions d'hypersensibilité : très rares cas d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ; dermatologiques : éruption, rash, prurit, urticaire, aggravation d'urticaire chronique ; respiratoires : possibilité de survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS. - Troubles neuro-psychiques : peuvent être observés céphalées, vertiges, somnolence, exceptionnellement, convulsions et troubles de l'humeur. - Réactions cutanées : photosensibilité, alopecie et exceptionnellement, dermatoses bulleuses (Stevens-Johnson et syndrome de Lyell). - Troubles oculaires : flou visuel. - Troubles auditifs : acouphènes. - Troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë, favorisée par une atteinte rénale antérieure et/ou une hypovolémie, exceptionnellement, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique. - Troubles hématologiques : thrombocytopénie, anémie due à une hémorragie chronique, rares cas de leucopénie avec possibilité d'agranulocytose. - Troubles hépatiques : augmentation du taux des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite. - Troubles cardiaques : hypertension. - Autres troubles : œdème. **SURDOSAGE** : Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales. En cas d'intoxication grave, une hypotension, une dépression respiratoire et une hémorragie gastro-intestinale ont été observées. Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré. Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène. Il n'existe pas d'antidote spécifique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN. (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 anti-pyrétique, propriété anti-inflammatoire, propriété d'inhibition 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. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : KETUM LP Gé est une forme de kétoprofène à libération prolongée pH dépendante destinée à l'administration de la dose thérapeutique quotidienne en une prise unique. Les microgranules de kétoprofène sont dispersés progressivement dans le tractus intestinal. **Absorption** : La concentration plasmatique maximale est obtenue vers la 6ème heure après l'administration ; un plateau persiste jusqu'à la 18ème heure ; des taux significatifs sont retrouvés à la 24ème heure. La répétition des doses au cours du traitement n'est pas suivie d'une accumulation du produit. Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (Cmax). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée. **Distribution** : Le KETUM LP Gé assure une imprégnation en kétoprofène continue et régulière. Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques. Il diffuse dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4ème 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 très mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique). Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %. **Excrétion** : 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. La forme à libération prolongée ne modifie pas les processus d'excrétion rénale du kétoprofène. 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 fèces. **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. Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : à conserver à une température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité. **NATURE ET CONTENANCE DU RECIPIENT** : 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 339 281.6 : 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Liste II - AMM 339 281.6 (1995) - Prix : 5,24 Eur. (14 gélules). Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect. Laboratoires MENARINI FRANCE, 1/7, rue du Jura, SILIC 528, 94633 RUNGIS CEDEX.