

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOPREC 1 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kétoprofène 1,00 mg
Pour 1 ml de sirop.

Excipient : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitemennt symptomatique des affections fébriles chez le nourrisson à partir de 6 mois et l'enfant jusqu'à 11 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration :

Voie orale.

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 par prise est obtenue en remplissant la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation en kilogrammes correspondant au poids du nourrisson ou de l'enfant à traiter. Pour les enfants de plus de 20 kg, remplir une première fois la seringue pour administration orale jusqu'à 20 kg, puis la remplir une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant.

Posologie et fréquence d'administration :

La posologie usuelle est de 0,5 mg/kg/prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 2 mg/kg/jour.

Les prises doivent être espacées par un intervalle minimum de 4 heures.

La durée du traitement est habituellement de 2 à 3 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),
- hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients du produit,
- 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)
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,

- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère.
- nourrisson de moins de 6 mois.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de TOPREC 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 polyposie 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 d'une 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 TOPREC, 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 TOPREC 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 du traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un 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'hépatite 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 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 apparentées 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).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 0,6 g de saccharose par ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. À ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation du kétoprofène en cas de varicelle.

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 moléculaire 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 susmentionnés.

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)

Augmentation 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 gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

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

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

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale 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 par 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 (chez les 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 :

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

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

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

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

+ **Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg par 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.

Associations à prendre en compte :

+ **Acide acétylsalicylique aux 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 (rubrique 4.4).

+ **Antiagrégants plaquettaires et Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

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

+ **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (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 vasodilatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

4.6. Grossesse et allaitement

Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation par une femme en âge de procréer, il faut rappeler les faits suivants :

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 d'études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de laparoschisis. 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 les animaux ayant reçus 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 du 2^{ème} trimestre de la grossesse.

Au cours du 3^è 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 TOPREC 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 de traitement aussi courte que possible.

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.

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, perforation 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, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ([voir rubrique 4.4](#)) ont été rapportés 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.

Au cours des essais cliniques chez le nourrisson et l'enfant, ont été rapportés les effets indésirables suivants :

Effets gastro-intestinaux

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.

Réactions d'hypersensibilité

- œdème de la face, éruption urticarienne.

EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES AVEC LE KETOPROFENE CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT :

- exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle.

EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES AVEC LE KETOPROFENE CHEZ L'ADULTE :

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.

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 : cris 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 : convulsions, troubles du goût.

Affections psychiatriques

- fréquence indéterminée : 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 :
 - réention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).
 - 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, leucopénie,
- fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire.

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.

Affections générales

- peu fréquent : fatigue,
- rare : prise de poids.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des dosages 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

AUTRE ANTIPYRETIQUE.

Code ATC : M01AE03

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques.

- propriété antipyritique,
- 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale est obtenue une demi-heure après administration chez l'enfant et le nourrisson. Elle est de 28 % inférieure à celle observée chez l'adulte.

La biotransformation du kétoprofène est principalement caractérisée par la conjugaison du kétoprofène à l'acide glucuronique.

La plus grande partie du kétoprofène est éliminée dans les urines sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination moyenne est de 1,9 à 2 heures. Elle est identique à celle de l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité par administration réitérée ont été réalisées chez l'animal adulte (rat, chien et singe) et chez le jeune rat. Elles mettent en évidence un effet ulcérogène et néphrotoxique attendu avec un AINS. La tolérance gastro-intestinale est bien supérieure chez le jeune rat par rapport au rat adulte (de 10 à 30 fois).

Après 4 semaines de traitement, des nécroses papillaires ont été observées chez le jeune rat à de fortes doses (30 mg/kg/jour) alors qu'elles n'ont été observées chez le rat adulte qu'après 78 semaines de traitement et à des doses plus faibles (4,5 mg/kg/jour).

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur une batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo*.

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylène glycol, glycérol, sirop de saccharose, citrate de sodium, caramel (E 150), arôme fruits mélangés*, hydroxyde de sodium (solution à 30 %), eau purifiée.

* les principaux composants de l'arôme sont : éthylbutyrate, propylèneglycol, vanilline, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après ouverture, le flacon de sirop peut être conservé 8 semaines à une température inférieure à 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 ml en flacon (verre brun) avec fermeture de sécurité enfant (bouchon PE) et seringue pour administration orale de 10 ml : corps (PE) et piston (polystyrène).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 Paris

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

- 351 573-3 : 150 ml en flacon (verre brun) avec seringue pour administration orale de 10 ml.

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Juin 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.