

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable : kétoprofène 100 mg par ampoule.
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée : kétoprofène 200 mg par gélule.

Excipients à effet notoire :

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable : contient 50mg/2ml d'alcool benzylique
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée : contient 57,2 mg de sphères de sucre

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable : ampoules prêtes à l'emploi pour injection intramusculaire.
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée : gélules à libération progressive blanches/roses avec impression bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le kétoprofène est indiqué pour le traitement symptomatique:

- de l'arthrite rhumatoïde
- des poussées inflammatoires d'arthrose (coxarthrose, gonarthrose, spondylarthrose,...).
- des affections musculosquelettiques et articulaires telles que tendinite, entorse
- des douleurs telles que maux de dents, céphalées et dysménorrhée primaire.

La forme injectable est prescrite dans les cas particulièrement sévères, dans les cas où une action très rapide est souhaitable ou lorsqu'une autre forme pharmaceutique ne peut être administrée au malade.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

Posologie

• Dose anti-inflammatoire :

La dose initiale recommandée est de 150 à 200 mg/jour en plusieurs prises. Une fois que la dose d'entretien a été déterminée (habituellement 100 à 200 mg/jour), on peut tenter de faire passer le patient à un schéma biquotidien. On peut également envisager de passer à la forme d'administration unquotidienne à la même dose. La dose maximale recommandée par jour est de 200 mg.

• Traitement de la douleur et de la dysménorrhée primaire

La dose habituellement recommandée est de 25 à 50 mg, toutes les 6 à 8 heures si nécessaire. La dose quotidienne totale ne peut pas dépasser 200 mg.

Durée du traitement :

On évitera, surtout chez les patients du 3^e âge, des traitements prolongés après disparition ou atténuation des symptômes.

En cas d'arthrose, le traitement sera limité aux périodes de poussées inflammatoires et ne dépassera pas 15 jours.

Personnes âgées: il est recommandé d'utiliser la posologie la plus faible. Etant donné que le risque d'effets indésirables augmente en fonction de l'âge (métabolisme ralenti, hypoalbuminémie, fonction rénale diminuée), le kétoprofène sera employé avec plus de précautions en gériatrie. La dose maximale quotidienne recommandée chez les personnes âgées est de 100 mg.

Insuffisance rénale:

En cas d'insuffisance rénale et chez la personne âgée qui présente un trouble de la fonction rénale, il y aura lieu de réduire la dose initiale et de ne pas dépasser la dose minimale recommandée.

Insuffisance hépatique:

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique doivent être particulièrement suivis et traités à la dose minimale recommandée.

Population pédiatriques:

La sécurité et l'efficacité du kétoprofène ne sont pas établies chez l'enfant.

Mode d'administration:

Voie orale :

Rofenid 200mg Long Acting: habituellement la prise se fait au cours d'un repas. La posologie journalière est de 1 gélule de **Rofenid 200 mg Long Acting** selon le poids du malade et la symptomatologie à traiter.

Voie parentérale :

Voie intramusculaire: **Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg**, solution injectable prête à l'emploi, s'administre par voie intramusculaire à la dose journalière recommandée, répartie le plus souvent en deux injections.

4.3 Contre-indications

Pour les formes solides et IM

Le kétoprofène est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité telles qu'un bronchospasme, des crises d'asthme, une rhinite, une urticaire ou d'autres réactions de type allergique au kétoprofène, à l'AAS ou à d'autres AINS. Chez ces patients, on a rapporté des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales (voir rubrique 4.8) (*cette dernière phrase ne concerne que les formes solides*).

Le kétoprofène est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le kétoprofène est également contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse.

Le kétoprofène est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- insuffisance cardiaque sévère
- ulcère peptique actif ou antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale (*cette dernière phrase ne concerne que les formes solides*).
- diathèse hémorragique
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère.

Uniquement pour les formes IM

Le kétoprofène est contre-indiqué en cas d'hémorragie vasculaire cérébrale ou de toute autre hémorragie active. Le kétoprofène est contre-indiqué chez les patients ayant des troubles de l'hémostase ou les patients sous traitement anticoagulant.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les formulations contenant du sucre (saccharose)

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable contient de l'alcool benzylique

Ne pas utiliser chez les enfants nés avant terme ou les nouveau-nés.

Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable contient 50mg/2ml de l'alcool benzylique

Uniquement pour les formes solides et IM

AVERTISSEMENT

Il est possible de minimiser les effets indésirables en utilisant la dose efficace minimale pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes.

- Réactions gastro-intestinales

Il est conseillé de faire preuve de prudence chez les patients recevant un traitement concomitant au moyen de médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération et/ou d'hémorragie, tels que le nicorandil ou les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5).

On évitera l'utilisation concomitante de kétoprofène et d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2.

Hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales: des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales potentiellement fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'effets GI sévères.

Des données épidémiologiques suggèrent que le kétoprofène peut être associé à un risque élevé de toxicité gastro-intestinale sévère par rapport à certains autres AINS, en particulier à hautes doses (voir également rubrique 4.3).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé en cas d'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, surtout en cas de complications par hémorragie ou perforation (voir rubrique 4.3), et chez les patients âgés. Chez ces patients, on débutera le traitement à la dose la plus faible disponible. On envisagera une thérapie combinée au moyen d'agents protecteurs (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) chez ces patients ainsi que chez les patients nécessitant l'administration concomitante d'une faible dose d'aspirine ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les patients âgés, doivent rapporter tout symptôme abdominal

inhabituel (surtout une hémorragie gastro-intestinale), particulièrement au début du traitement.

Patients âgés: Les patients âgés présentent une fréquence plus élevée de réactions indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales potentiellement fatales.

En cas d'hémorragie ou d'ulcération GI chez des patients recevant du kétoprofène, on arrêtera le traitement.

- Réactions de la peau

Suite à l'utilisation d'AINS, on a très rarement rapporté des réactions cutanées sévères, dont certaines étaient fatales, incluant une dermatite exfoliante, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.8). Le risque de développer ces réactions semble être le plus élevé au début de la thérapie et dans la majorité des cas, la réaction survient durant le premier mois du traitement. On arrêtera le traitement par kétoprofène dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

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

- Réactions cardio-vasculaires

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de doses élevées et de traitement à long terme) peut être associée à un risque accru d'incidents thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque avec le kétoprofène.

Comme c'est le cas avec tous les AINS, on sera particulièrement attentif lors du traitement de patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale, mais aussi en cas d'instauration d'un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme).

Un risque élevé de complications thrombotiques artérielles a été rapporté chez les patients traités par des AINS (à l'exception d'aspirine) pour douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage coronarien.

PRECAUTIONS

Les AINS doivent s'administrer avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car leur affection peut s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Au début du traitement, on surveillera attentivement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une cirrhose et une néphrose, chez les patients recevant une thérapie diurétique et chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, en particulier si le patient est âgé. Chez ces patients, l'administration de kétoprofène peut provoquer une réduction du débit sanguin rénal suite à l'inhibition des prostaglandines et donner lieu à une décompensation rénale.

Il est nécessaire d'être prudent chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car une rétention hydrique et un œdème ont été rapportés suite à une thérapie par AINS.

Un risque élevé de fibrillation auriculaire a été rapporté en cas d'utilisation concomitante d'AINS.

Hyperkaliémie peut surtout survenir chez les patients souffrant de diabète ou d'insuffisance rénale sous-jacente et/ou en cas de traitement concomitant avec des agents pouvant provoquer une hyperkaliémie (voir rubrique 4.5). Dans ces cas les taux de potassium doivent être contrôlés en continu.

Chez les patients ayant des anomalies des tests de fonction hépatique ou des antécédents de maladie hépatique, on évaluera régulièrement les taux de transaminases, surtout en cas de thérapie à long terme. De rares cas d'ictère et d'hépatite ont été décrits avec le kétoprofène (*cette dernière phrase ne concerne que les formes solides*).

L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et est donc déconseillée chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui subissent des tests d'investigation d'une infertilité, on envisagera l'interruption du traitement par AINS.

Les patients ayant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale présentent un risque accru d'allergie à l'aspirine et/ou aux AINS par rapport au reste de la population. L'administration de ce médicament peut induire des crises d'asthme ou un bronchospasme, surtout chez les sujets allergiques à l'aspirine ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Uniquement pour les formes solides

En cas de troubles visuels tels qu'une vision floue, on interrompra le traitement.

Uniquement pour les formes IM

- Risque d'hémorragie gastro-intestinale: le risque relatif augmente chez les sujets ayant un faible poids corporel. En cas d'hémorragie ou d'ulcère gastro-intestinal(e), on arrêtera immédiatement le traitement.

- En cas de traitement à long terme, on déterminera la formule sanguine et on réalisera des tests de fonction hépatique et rénale.
- Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou le traitement concomitant par des agents d'épargne potassique (voir rubrique Interactions)
Dans ces situations, on surveillera régulièrement les taux de potassium.

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

Uniquement pour les formes solides et IM

Associations déconseillées

Autres AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) et **salicylés à doses élevées**: Risque accru d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales.

Anticoagulants:

Risque accru d'hémorragies

- Héparine
- Antagonistes de la vitamine K (comme warfarine)
- antiagrégants plaquettaires, (comme ticlopidine, clopidogrel)
- inhibiteurs de la thrombine (comme dabigatran)
- inhibiteurs directs du facteur Xa (comme apixaban, rivaroxaban, édoxaban)

Si'il est impossible d'éviter une administration concomitante, on surveillera étroitement le patient.

Lithium:

Risque d'élévation des taux plasmatiques de lithium, atteignant parfois un niveau toxique suite à l'excrétion rénale réduite du lithium. Si nécessaire, on surveillera étroitement les taux plasmatiques de lithium et on ajustera la posologie du lithium pendant et après la thérapie par AINS.

Méthotrexate à des doses dépassant 15 mg/semaine:

Risque accru de toxicité hématologique du méthotrexate, surtout en cas d'administration de doses élevées (> 15 mg/semaine), pouvant être associée à un déplacement du méthotrexate lié aux protéines et à une réduction de sa clairance rénale.

On respectera un intervalle de minimum 12 heures entre l'arrêt ou l'instauration d'un traitement par kétoprofène et l'administration de méthotrexate (*cette dernière phrase ne concerne que les formes IM*).

Sulfonylurées (= antidiabétiques oraux): **Rofenid** peut augmenter l'effet hypoglycémiant de ces sulfamides.

Associations nécessitant la prise de précautions d'emploi

Diurétiques:

Les patients prenant des diurétiques, en particulier les patients déshydratés, présentent un risque accru de développer une insuffisance rénale secondaire à la réduction du débit sanguin rénal causée par l'inhibition des prostaglandines. On réhydratera ces patients avant d'instaurer la thérapie concomitante et on surveillera la fonction rénale au début du traitement (voir rubrique 4.4).

IECA et antagonistes de l'Angiotensine II:

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés), l'administration concomitante d'un IECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II avec des agents inhibant la cyclo-oxygénase peut donner lieu à une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, incluant une éventuelle insuffisance rénale aiguë.

Méthotrexate à des doses inférieures à 15 mg/semaine:

Pendant les premières semaines du traitement combiné, on contrôlera la formule sanguine complète chaque semaine. En cas d'une quelconque altération de la fonction rénale ou si le patient est âgé, on augmentera la fréquence de la surveillance.

En cas d'association avec certains médicaments tels que des **anticoagulants** ou des **hydantoïnes** (antiépileptiques), il convient éventuellement d'en réduire les doses.

Ténofovir: l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil avec des AINS peut mener à un risque élevé d'insuffisance rénale.

Nicorandil:

Les patients suivant un traitement concomitant par nicorandil et AINS présentent un risque accru de complications graves telles que des ulcérations gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies (voir rubrique 4.4).

Glycosides cardiaques:

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été démontrée entre le kétoprofène et la digoxine. Cependant, la prudence est recommandée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les AINS peuvent réduire la fonction rénale, ce qui peut diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Ciclosporine: un risque accru de néphrotoxicité

Tacrolimus: un risque accru de néphrotoxicité

Associations à prendre en considération

Antihypertenseurs (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques):

Risque de réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Thrombolytiques:

Risque accru d'hémorragies.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI):

Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Contraceptif intra-utérin: risque de diminution de l'efficacité contraceptive pouvant entraîner une grossesse.

L'alcool peut augmenter le risque de saignements gastro-intestinaux associé aux AINS.

Pentoxifylline:

Il existe un risque élevé d'hémorragie. Des examens cliniques doivent être effectués plus régulièrement et le temps de saignement doit être surveillé.

Uniquement pour les formes solides

Associations nécessitant la prise de précautions d'emploi

Médicaments et catégories thérapeutiques pouvant provoquer une hyperkaliémie (p.ex. des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium, des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes de l'angiotensine II, des AINS, des héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), de la ciclosporine, du tacrolimus et du triméthoprim) : le risque de hyperkaliémie peut augmenter quand les médicaments susmentionnés sont administrés en même temps (voir rubrique 4.4).

Corticostéroïdes: risque accru d'ulcérations ou d'hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en considération

Probénécide:

L'administration concomitante de probénécide peut réduire considérablement la clairance plasmatique du kétoprofène.

Uniquement pour les formes IM

- Risques liés à l'hyperkaliémie: Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent favoriser l'hyperkaliémie, notamment les sels de potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, les héparines (de faible poids moléculaire ou non-fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprim. La survenue de l'hyperkaliémie peut dépendre de la présence de cofacteurs. Ce risque augmente lorsqu'on administre simultanément les médicaments mentionnés ci-dessus.

- Risques liés à l'effet antiplaquettaire: Plusieurs substances présentent des interactions en raison de leurs effets antiplaquettaires: tirofiban, eptifibatid, abciximab et iloprost. L'utilisation de plusieurs médicaments antiplaquettaires augmente le risque d'hémorragies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires augmentait de moins d'1 % à environ 1,5 %. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, on a constaté que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryonnaire/fœtale. De plus, on a rapporté une incidence accrue de malformations diverses, dont des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation du kétoprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut survenir peu de temps après l'instauration du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le kétoprofène ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si le kétoprofène est utilisé par une femme qui essaye de concevoir pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra rester la plus faible possible et la durée du traitement la plus brève possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au kétoprofène pendant plusieurs jours à partir de la semaine gestationnelle 20. Le kétoprofène doit être interrompu en cas de présence d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

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

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

En fin de la grossesse, exposer la mère et le nouveau-né à :

- un éventuel allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même avec de très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines, ce qui peut différer ou allonger le travail.

Par conséquent, le kétoprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'excrétion du kétoprofène dans le lait maternel. L'utilisation de kétoprofène est déconseillée chez les mères allaitantes.

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

Pour les formes solides et IM

On avertira les patients de la possibilité de somnolence, d'étourdissements ou de convulsions et on leur conseillera de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines si ces symptômes surviennent.

Uniquement pour les formes IM

On avertira les patients de la possibilité de troubles visuels. Si les patients présentent ces symptômes, ils ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Classification des fréquences prévues (*ces fréquences ne s'appliquent qu'aux formulations orales*) :

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

Pour les formes solides et IM

Chez des adultes, on a rapporté les effets indésirables suivants avec le kétoprofène:

	fréquent	peu fréquent	rare	fréquence indéterminée

<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>			anémie hémorragique	agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
<u>Affections du système immunitaire</u>				réactions anaphylactiques (y compris choc)
<u>Affections psychiatriques</u>				altération de l'humeur, dépression, hallucinations, confusion
<u>Affections du système nerveux</u>		céphalées, étourdissements, somnolence, vertige	paresthésies (<i>ne concerne que les formes solides</i>)	convulsions, dysgueusie (<i>ce dernier terme ne concerne que les formes solides</i>), méningite aseptique
<u>Affections oculaires</u>			vision trouble (voir rubrique 4.4)	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>			acouphènes	
<u>Affections cardiaques</u>				insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire
<u>Affections vasculaires</u>				hypertension, vasodilatation (<i>ce dernier terme ne concerne que les formes solides</i>), vasculite (y compris vasculite leucocytoclasique)
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>			asthme	bronchospasme (en particulier chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'AAS et à d'autres AINS), rhinite
<u>Affections gastro-intestinales</u>	dyspepsie (<i>ne concerne que les formes solides</i>), nausées, douleur abdominale (<i>la douleur abdominale ne concerne que les formes solides</i>), vomissements	constipation, diarrhée, flatulence (<i>la flatulence ne concerne que les formes solides</i>), gastrite	stomatite, ulcère gastroduodéal	exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn (<i>ne concerne que les formes solides</i>), hémorragie et perforation gastro-intestinales, pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			hépatite, augmentation des taux de transaminases, élévation des taux sériques de bilirubine en raison de troubles hépatiques	

<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		éruption cutanée, prurit		réaction de photosensibilité, alopecie, urticaire, aggravation d'une urticaire chronique (<i>l'aggravation d'une urticaire chronique ne concerne que les formes IM</i>), angio-œdème, éruption bulleuse incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>				insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, anomalies des tests de fonction rénale (<i>ce dernier terme ne concerne que les formes solides</i>)
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		œdème		
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>				hyponatrémie
<u>Investigations</u>			prise de poids (<i>ne concerne que les formes solides</i>)	

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de doses élevées et de traitement à long terme) peut être associée à un risque accru d'incidents thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Uniquement pour les formes solides

	peu fréquent
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Fatigue
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 et 4.5)

Uniquement pour les formes IM

Affections gastro-intestinales: inconfort gastro-intestinal, douleur gastrique et rares cas de colite

Affections du rein et des voies urinaires:

- rétention d'eau/de sodium avec un éventuel œdème, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- lésions rénales organiques pouvant induire une insuffisance rénale aiguë: on a rapporté des cas isolés de nécrose tubulaire aiguë et de nécrose rénale papillaire.

Affections hématologiques et du système lymphatique: rares cas de leucopénie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: on a rapporté certains cas de douleur et une sensation de brûlure à l'endroit d'injection. Fréquence indéterminée : des réactions sur le site d'injection, y compris Embolia cutis medicamentosa (syndrome de Nicolau).

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 :

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Uniquement pour les formes solides

On a rapporté des cas de surdosage avec des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène. Dans la plupart des cas, les symptômes observés étaient bénins et se limitaient à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et une douleur épigastrique.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de kétoprofène. En cas de suspicion de surdosage massif, il est recommandé d'effectuer un lavage gastrique et d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien pour compenser la déshydratation, surveiller l'excrétion urinaire et corriger l'acidose si c'est nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, l'hémodialyse peut s'avérer utile pour éliminer le médicament circulant.

Uniquement pour les formes IM

Chez les adultes, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des étourdissements, une somnolence, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une douleur abdominale. En cas d'intoxication sévère, on a observé une hypotension, une dépression respiratoire et des hémorragies gastro-intestinales.

On transférera immédiatement le patient en milieu hospitalier spécialisé, où le traitement symptomatique pourra être instauré.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AINS (dérivés des acides propioniques)

Code ATC : M01 AE 03

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non-stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique qui fait partie du groupe des acides propioniques des AINS. Le kétoprofène a des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques et a une action analgésique centrale et périphérique.

Son mécanisme d'action n'est cependant pas totalement élucidé.

Il inhibe la prostaglandine-synthétase et l'agrégation plaquettaire.

Rofenid 200 mg Long Acting: la libération contrôlée du kétoprofène repose sur un système de pellets multiples, enveloppés individuellement d'une membrane sensible au pH, empêchant la libération du kétoprofène en milieu gastrique. Pour 200 mg de kétoprofène, il faut environ 200 pellets qui seront dispersés dans le tractus intestinal, évitant ainsi de fortes concentrations localisées de produit actif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés générales:

Absorption

Le kétoprofène est rapidement et totalement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 60 à 90 minutes suivant l'administration orale (45 à 60 minutes après administration rectale).

Lorsque le kétoprofène est administré en même temps que des aliments, sa vitesse d'absorption est ralentie, ce qui débouche sur une concentration maximale (C_{max}) moins rapidement atteinte et moins élevée mais sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

*Formulations à libération prolongée: en cas d'administration avec des aliments hautement caloriques, on a observé une légère diminution de la biodisponibilité (13%).

Distribution

Le médicament se lie à 99% aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène se diffuse dans le liquide synovial et dans les tissus intra-articulaires, capsulaires, synoviaux et tendineux. Le kétoprofène franchit la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures.

Son volume de distribution est d'environ 7 l.

* Formulations à libération prolongée: après le plateau (5^e à 12^e heure), les concentrations de kétoprofène diminuent, avec une demi-vie apparente de 3 à 4 heures.

Aucune accumulation du médicament n'a été observée après administration de doses répétées.

Biotransformation

La biotransformation du kétoprofène est caractérisée par deux grands processus, l'hydroxylation et la conjugaison avec l'acide glucuronique; cette dernière voie est la plus importante chez l'être humain.

L'excrétion du kétoprofène sous forme inchangée est très faible (moins de 1%). Pratiquement toute la dose de kétoprofène administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine, dont 65% à 85% de la dose administrée sous forme de glucuronide.

Elimination

50% de la dose administrée est excrétée dans l'urine dans les 6 heures suivant l'administration. Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75% à 90% de la dose est excrétée, principalement via l'urine. L'excrétion fécale est très faible (1 à 8%).

Populations spéciales

Personnes âgées

L'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée; la demi-vie est augmentée (3 h) et la clairance rénale et plasmatique réduite.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas de modifications significatives de la clairance plasmatique et de la demi-vie d'élimination. La fraction libre est cependant pratiquement doublée.

Insuffisance rénale

Il y a diminution de la clairance rénale et plasmatique et augmentation de la demi-vie corrélée à la sévérité de l'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'indiquent pas de risque spécial pour l'être humain sur base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité après administration de doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement qui n'ait pas déjà été mentionné dans d'autres rubriques pertinentes du RCP, voir rubrique 4.6. Fécondité, grossesse et allaitement et rubrique 4.8. Effets indésirables.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- **Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable:**
Arginine
Acide citrique monohydraté
Alcool benzylique
Eau pour préparation injectables.
- **Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée:**
Sphères de sucre
Silice colloïdale
Shellac
Ethylcellulose
Talc par gélule en gélatine avec érythrosine (E127)
Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Données non fournies

6.3 Durée de conservation

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable : 3 ans
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable: A conserver à température ambiante (15-25°C) et à l'abri de la lumière.
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable: boîte de 6 ampoules.
Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée: boîte de 28 gélules sous plaquette thermoformée et flacon de 100 gélules avec fermeture de sécurité enfant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'application.

7. TITULAIRE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

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

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable:

BE : BE132063

LU : 2009050334 – 0100748

Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée en blister:

BE : BE396487

LU : 2009050337 – 0197973

Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée en flacon:

BE140095

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

Date de première autorisation :

Rofenid Ready Mix I.M. 100 mg, solution injectable: 12/07/1985

Rofenid Long Acting 200 mg, gélules à libération prolongée: 20/01/1988

Date de dernier renouvellement : 04/11/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2023