

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



MENARINI BENELUX SA/ NV

Belgicastraat 4
B-1930 Zaventem
Tel. 02/ 721.45.45
Fax 02/ 720.92.92
E-mail: mail@menarini.be
www.menarini.com

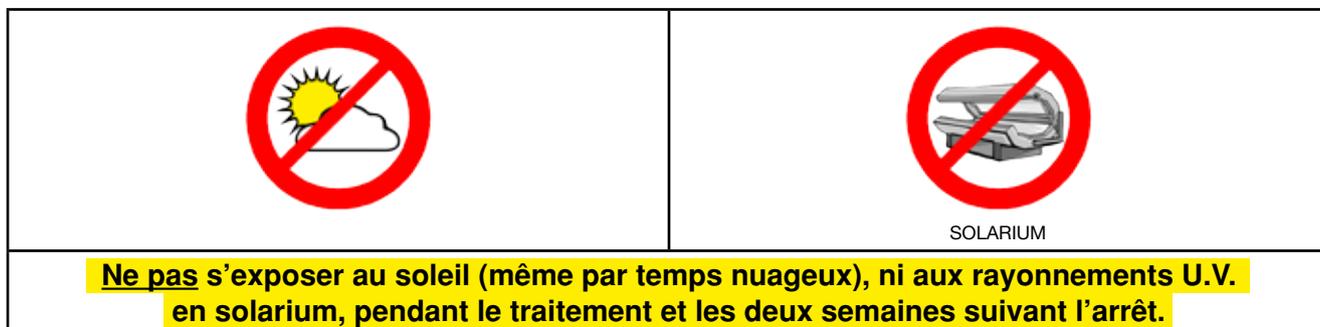
Zaventem, le 8 juin 2015

Communication directe aux professionnels de la santé sur les mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène (Fastum Gel)

Cher Docteur,
Cher Pharmacien,

Suite aux lettres qui vous ont été adressées depuis juin 2011, cette lettre se veut être un rappel. Elle est également destinée à clarifier les mesures supplémentaires d'atténuation des risques (RMA), à savoir :

- 1) FASTUM 2,5% Gel est sur ordonnance depuis le 01/12/2011;
- 2) il y a un matériel de RMA obligatoire (liste de contrôle pour le médecin, carte pour le patient ...) qui vous a été envoyé en août 2012. Vous pouvez commander du matériel de RMA supplémentaire par téléphone au 02/721.45.45 ou par e-mail à medical@menarini.be ;
- 3) il y a eu des changements dans les RCP/ notice et deux pictogrammes sont visibles sur l'emballage et le matériel de RMA :



Résumé

Le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments a réalisé une évaluation scientifique des médicaments topiques contenant du kétoprofène suite à des rapports faisant état de réactions de photosensibilité et d'une co-sensibilisation à l'octocrylène (filtre UV).

Le CHMP a conclu que les réactions de photosensibilité associées aux médicaments topiques contenant du kétoprofène étaient des réactions indésirables importantes mais que le profil bénéfices/risques de ces médicaments restait favorable. Diverses mesures doivent être prises concernant les médicaments topiques contenant du kétoprofène afin d'améliorer leur sécurité d'emploi. En outre, ces médicaments ne devraient être disponibles que sur prescription.

Recommandations aux professionnels de la santé

- Les prescripteurs doivent strictement respecter les contre-indications lors de la prescription de kétoprofène topique.
- Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients actuellement sous kétoprofène topique l'importance de respecter les mesures visant à prévenir la photosensibilisation, tels que :
 - I. Se laver soigneusement les mains après chaque application du gel.
 - II. Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ou aux UVA pendant le traitement et les deux semaines suivant la fin du traitement.
 - III. Protéger les zones traitées de la lumière solaire en portant des vêtements.
 - IV. Ne pas utiliser le kétoprofène topique sous pansement occlusif.
 - V. Arrêter immédiatement le traitement si une quelconque réaction cutanée apparaît après l'application du produit.

Informations complémentaires de sécurité

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Sous forme topique, le kétoprofène est indiqué pour traiter des affections bénignes en traumatologie ainsi qu'en rhumatologie. Les médicaments topiques contenant du kétoprofène sont disponibles dans les Etats Membres de l'UE depuis 1978.

Les recommandations du CHMP font suite à une évaluation scientifique des rapports de réactions indésirables cutanées, entre autres des réactions photo-allergiques, au kétoprofène topique. Certaines de ces réactions indésirables étaient sévères et ont requis l'hospitalisation. Le Comité a toutefois conclu que, sur base des informations disponibles, le bénéfice des médicaments topiques contenant du kétoprofène était supérieur aux risques.

On sait depuis le lancement du produit que le kétoprofène topique peut déclencher des réactions allergiques de contact, y compris une photo-allergie. Dans plusieurs Etats Membres, cela a débouché sur l'implémentation de diverses mesures visant à garantir une meilleure sécurité d'utilisation du kétoprofène topique, telles que des mises à jour de l'information sur le produit (RCP/notice), des communications directes aux professionnels de la santé et l'ajout de deux pictogrammes sur l'emballage extérieur. Les mêmes mesures seront désormais implémentées de manière harmonisée dans tous les Etats Membres de l'UE, avec une campagne d'information répétitive concernant l'utilisation correcte du kétoprofène topique. L'impact de ces mesures sera évalué par le CHMP trois ans après leur implémentation.

Suite à la dernière évaluation, le CHMP a recommandé que tous les médicaments topiques contenant du kétoprofène ne soient disponibles que sur prescription. En outre, les recommandations mentionnées ci-dessus devront être implémentées pour tous les produits topiques contenant du kétoprofène approuvés dans l'UE.

En Belgique, l'information sur le produit (RCP/notice) a été adaptée : 2 pictogrammes ont été ajoutés sur l'emballage et le médicament est soumis à la prescription depuis le 1^{er} décembre 2011. Les changements mentionnés ci-dessus ont été ajoutés dans les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ainsi que dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP. Voir le RCP ci-joint, avec les changements indiqués en gras et en italique.

Notification d'effets indésirables

- Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments topiques contenant du kétoprofène (Fastum Gel) à la division Vigilance de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Eurostation II – 40/40 Place Victor Horta – 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01 ou encore par e-mail à l'adresse adversedrugreactions@afmps.be.
- Les effets indésirables liés à l'utilisation du Fastum Gel peuvent également être notifiés au Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Menarini Benelux, Belgicastraat 4, 1930 Zaventem, par fax au 02/709.08.63 ou par e-mail à l'adresse drugsafety@menarini.be.

Informations concernant cette communication

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez des informations complémentaires à propos du kétoprofène, vous pouvez contacter le Service Médical du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au numéro de téléphone 02/721.45.45 ou par e-mail à medical@menarini.be.

Le contenu de cette lettre a été approuvé par les Autorités Européennes et par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé.

Sur base de l'avis du CHMP, la Commission européenne a adopté, en date du 29/11/2010, la décision C(2010)8646 concernant les autorisations de mise sur le marché des médicaments topiques à usage humain contenant la substance active « kétoprofène ».

Veuillez recevoir, Cher Docteur, Cher Pharmacien, l'expression de nos meilleures salutations.



Cathy Vervaet, M.D.
Medical Director
Responsable de l'information



Elisabeth De Schryver, Phn.
Regulatory Affairs Director

Annexe: RCP (version approuvée en mars 2015) avec modifications indiquées en gras et en italique.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fastum 2,5 % Gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

100 g de gel contient 2,5 g de kétoprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fastum Gel est indiqué comme traitement local symptomatique ou adjuvant en vue de soulager l'inflammation et la douleur dans diverses affections:

- en rhumatologie
tendinite, bursite, arthroses des petites articulations, arthropathies douloureuses, synovite, périarthrite, torticolis, lumbago, douleurs musculaires.
- en traumatologie
entorses, luxations, contusions, oedèmes et douleurs post-traumatiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 15 ans :

Appliquer une petite quantité de Fastum Gel sur le site de l'inflammation 2 à 4 fois par jour.

- Gel en tube : 5 cm.

- Gel en dispensateur : deux pressions complètes libèrent environ 2 g de gel, ce qui correspond à 5 cm.

Bien faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé au site de l'inflammation.

Population pédiatrique

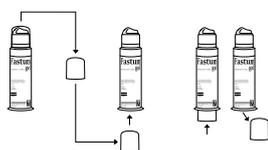
Fastum Gel ne peut pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans en raison de soucis de sécurité/d'efficacité.

Mode d'administration

Lors de la première utilisation du dispensateur, il est conseillé d'exercer, au moyen du capuchon, une pression sur le fond du dispensateur.

Lors des utilisations ultérieures, presser complètement afin de libérer le gel.

Uniquement lors de la première utilisation



Après



4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- **Fastum Gel est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).**
- Fastum Gel ne peut pas être appliqué sur des lésions infectées, des plaies ouvertes, des dermatoses suintantes, des modifications cutanées pathologiques comme de l'eczéma ou de l'acné, ou encore sur des lésions cutanées, ou les muqueuses ou autour des yeux.
- Antécédents de réactions de photosensibilité.
- Réactions d'hypersensibilité connues, telles que symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Antécédents d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums.
- L'exposition au soleil, même par temps nuageux, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, doit être évitée pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Il faut éviter l'utilisation chez des enfants et des adolescents de moins de 15 ans, étant donné l'absence d'études réalisées dans ce groupe d'âge.
- Ne pas utiliser de pansement occlusif.
- **Le gel ne peut pas entrer en contact avec les muqueuses ou les yeux.**
- L'utilisation locale de grandes quantités de produit peut provoquer des effets systémiques tels que de l'hypersensibilité et de l'asthme.
- **Le traitement doit être interrompu si une éruption cutanée apparaît.**
- **Le gel doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction cardiaque, hépatique ou rénale réduite: des cas isolés d'effets indésirables systémiques, se traduisant par des affections rénales, ont été rapportés.**
- **Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du produit.**
- **Il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines qui suivent son arrêt afin d'éviter tout risque de photosensibilisation.**
- **L'utilisation de produits topiques, en particulier au cours d'un traitement à long terme, peut provoquer des phénomènes de sensibilisation ou d'irritation locale.**
- **La durée de traitement recommandée ne doit pas être dépassée parce que le risque de développer une dermatite de contact et des réactions de photosensibilité augmente avec le temps.**
- **Pour éviter des phénomènes d'hypersensibilité ou de photosensibilité, l'exposition à la lumière du soleil directe, incluant les bancs solaires, doit être évitée pendant et jusqu'à deux semaines après le traitement.**
- Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas d'apparition d'une réaction cutanée y compris les réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du gel au kétoprofène n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans.

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

Des interactions sont improbables étant donné que les concentrations sériques suite à une administration topique sont faibles. Néanmoins, un suivi étroit des patients traités par des coumarines est recommandé.

Des interactions sévères ont été signalées entre les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et le méthotrexate à haute dose. Cependant, l'interaction entre le kétoprofène gel et le méthotrexate est très peu probable, car les concentrations sériques après application topique sont faibles.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pendant le premier et le second trimestre de la grossesse:

Chez les souris et les rats, il n'y a pas de preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité. Chez le lapin, une légère embryotoxicité a été rapportée, probablement liée à une toxicité maternelle.

Comme la sécurité du kétoprofène n'a pas été évaluée chez la femme enceinte, l'utilisation de Fastum Gel n'est pas recommandée pendant le premier et le second trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer et qui n'utilisent pas de contraception.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse:

Tous les inhibiteurs de la prostaglandine synthétase, dont le kétoprofène, peuvent induire une toxicité cardiopulmonaire et rénale chez le fœtus. En fin de grossesse, une prolongation du temps de saignement peut se produire aussi bien chez la mère que chez l'enfant. De ce fait, Fastum Gel est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du kétoprofène/de ses métabolites dans le lait maternel. Fastum Gel ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Chez les rats, le kétoprofène, à hautes doses, a des effets nocifs sur la fertilité.

Voir rubrique 5.3 pour plus d'informations.

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

Pas de données disponibles.

4.8 Effets indésirables

Il y a eu des rapports de réactions cutanées localisées qui peuvent par la suite s'étendre au-delà du site d'application. Des cas de réactions plus graves comme un eczéma bulleux ou phlycténulaire pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement, se sont rarement produits.

Autres effets systémiques des médicaments anti-inflammatoires: ceux-ci dépendent de la diffusion de la substance active à travers la peau et donc de la quantité de gel qui a été appliquée, de la superficie traitée, si la peau est intacte ou non, de la durée du traitement et de l'utilisation d'un pansement occlusif (hypersensibilité, troubles gastro-intestinaux et rénaux).

Depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils sont présentés selon les classes de systèmes d'organes et sont classés de la manière suivante selon leur fréquence: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique, Réaction d'hypersensibilité
Affections gastro-intestinales			Ulcère gastrique, Hémorragie gastro-intestinale, Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème, Prurit, Eczéma	Réaction de photosensibilité, Dermatite bulleuse, Urticaire	Dermatite de contact, Sensation de brûlure, Angioedème
Affections du rein et des voies urinaires			Aggravation de l'insuffisance rénale ou insuffisance rénale

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles – Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

4.9 Surdosage

Un surdosage par application locale est improbable. En cas d'ingestion accidentelle, le gel peut causer des effets indésirables systémiques, dépendant de la quantité ingérée. Néanmoins, si ces effets se produisent, le traitement doit être symptomatique et de support comme lors d'un surdosage par des anti-inflammatoires par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoires non stéroïdiens pour application locale

code ATC: M02AA10

Fastum Gel est une préparation anti-inflammatoire et analgésique à usage topique. La substance active est le kétoprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (A.I.N.S.), appartenant au groupe des dérivés de l'acide arylpropionique.

Outre son activité anti-inflammatoire, le kétoprofène présente une activité anti-prostaglandine, analgésique, antipyrétique et anti-plaquettaire.

Comme chez d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'effet anti-inflammatoire du kétoprofène est en corrélation avec sa capacité d'inhiber la synthèse des prostaglandines. Le mécanisme d'action n'en est pas encore parfaitement élucidé: néanmoins, le kétoprofène est un puissant inhibiteur de la cyclo-oxygénase, l'enzyme qui catalyse la formation des précurseurs de prostaglandines, les endoperoxydes. Cette inhibition pourrait ainsi atténuer l'inflammation et retarder la progression de la destruction tissulaire dans les articulations.

90 minutes après l'application locale de Fastum Gel, une réduction statistiquement significative des prostaglandines PGE₂ et 6-keto-PGF_{1 α} a été démontrée au niveau synovial, de même qu'une inhibition de la production de thromboxane, en conséquence de l'inhibition de l'activité de la cyclo-oxygénase sur les plaquettes sanguines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le développement du Fastum Gel répond à un double objectif:

- permettre au kétoprofène d'exercer son action au site même de l'inflammation,
- diminuer l'incidence des effets indésirables systémiques.

L'excipient du Fastum Gel a été étudié pour garantir une pénétration transcutanée optimale. Il a ainsi été démontré que l'application locale de Fastum Gel sur le genou donne des concentrations synoviales environ 100 fois plus élevées que les taux plasmatiques mesurés en même temps. Ce résultat peut être considéré comme la preuve d'une diffusion locale directe plutôt que d'une diffusion plasmatique.

Au niveau plasmatique, l'absorption du kétoprofène est faible, ce qui limite les effets indésirables systémiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études effectuées chez l'animal, aucun effet embryopathique n'a été observé, alors qu'il n'y a pas d'évidence épidémiologique de la sécurité du kétoprofène au cours de la grossesse chez les humains. Pendant des études précliniques et cliniques avec du kétoprofène, aucun effet indésirable grave n'a été observé, bien que des cas anecdotiques d'effets indésirables systémiques aient été décrits.

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur, en plus de celles déjà décrites dans d'autres parties du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gel en tube: Carbomère 940 – Ethanol – Essence de Néoli – Essence de lavande - Diéthanolamine – Eau purifiée.

Gel en dispensateur: Carbomère 940 – Ethanol – Essence de lavande - Diéthanolamine – Eau purifiée.

6.2 Incomptabilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tubes de 30 g, 60 g et 100 g.

Dispensateurs de 60 g et 120 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Menarini Benelux N.V./S.A.

Belgicastraat 4

B-1930 Zaventem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tube: BE155145

Dispensateur: BE219046

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

Date de première autorisation: 3 septembre 1991

Date de renouvellement de l'autorisation: 24 février 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: décembre 2014

Date d'approbation du RCP: 03/2015