PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) en flacon - Résumé des caractéristiques du produit

ANSM - Mis à jour le : 10/02/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kétoprofène..... 100 mg
Pour un flacon.

Excipient à effet notoire : sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (I.V.).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antalgique et 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 (plus de 15 ans), au :

- traitement de la douleur post-opératoire,

- traitement des crises de coliques néphrétiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie intra-veineuse.
Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).
Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures ne doit se faire que dans le cadre strict de la colique néphrétique en respectant la durée maximale de traitement (voir également rubrique 4.4)
Il est recommandé de percer la fermeture en caoutchouc du flacon avec une seringue propre munie d'une aiguille hypodermique lubrifiée à long biseau (angle de biseau 12 ± 2°) et d'un diamètre extérieur de 0,8 mm.

Mode d'administration

Dissoudre extemporanément le contenu d'un flacon à 100 mg dans un volume de 100 à 150 ml de solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.
L'administration se fait par perfusion intra-veineuse lente (environ 20 minutes), à la posologie de 100 à 300 mg par jour.
La durée de traitement en cas de crise de colique néphrétique sera de 48 heures au maximum.

Populations à risque :

- *Insuffisants rénaux et sujets âgés* : Il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.

• *Patients hypovolémiques* : voir rubriques 4.4.

4.3. Contre-indications

• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

• 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).

• Grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.

• Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution.

• Insuffisance hépatique sévère.

• Insuffisance rénale sévère.

• Insuffisance cardiaque sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de PROFENID avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

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

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (voir également les rubriques 4.2 et 4.3).
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine,

les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (voir rubrique 4.5).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant PROFENID, 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).
Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.

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 PROFENID devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) en flacon 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 PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) en flacon 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.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

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

- Insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale chronique,
- Syndrome néphrotique,
- Néphropathie lupique,
- Cirrhose hépatique.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des anti-hypertenseurs 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.
Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).
Dans les douleurs sévères, le kétoprofène peut être associé aux morphiniques.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,5 mmol de sodium pour 100 mg de dose administrée. A prendre en compte chez les patients suivants un régime hyposodé strict quand la posologie est supérieure ou égale à 200 mg/jour.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

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

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée)
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
+ Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban)
Augmentation du risque hémorragique.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses **curatives et/ou chez le sujet âgé)**
Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
+ Lithium
Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine
Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)
Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).
Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
+ Diurétiques
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine)
Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)
Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS).
Surveillance biologique de la fonction rénale.
+ Ciclosporine, tacrolimus
Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
+ Ténofovir disoproxil
Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.
En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
+ Glycosides cardiaques
Une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)
Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
+ Antiagrégants plaquettaires
Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Majoration du risque hémorragique (voir rubrique 4.4).
+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)
Augmentation du risque hémorragique.
+ Deferasirox
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)
Réduction de l'effet anti-hypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
+ Pentoxifylline
Augmentation du risque de saignement.
Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
+ Autres hyperkaliémiants
Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
+ Nicorandil
Chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre
Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus 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).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :
Au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6ème mois (au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à 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.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :
Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée): toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date 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

Allaitement

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

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

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements,

- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite,

- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite,

- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

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, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Rare : crise d'asthme,

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

Affections du système nerveux

- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence,

- Rare : paresthésies,

- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques

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

Affections oculaires

- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, 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.

- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires

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

Affections cardiaques

- Peu fréquent : œdème,

- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

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

Affections générales

- Peu fréquent : fatigue,

- Rare : prise de poids.

Effets indésirables liés à la voie d'administration

- Fréquence indéterminée : réactions au point d'injection incluant la dermite livedoïde connue sous le nom de syndrome de Nicolau.

- Quelques cas de douleurs et de sensations de brûlure au point d'injection ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.
Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.
Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS, code ATC : M01AE03.
(M : Muscle et squelette).
Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- Propriété antalgique périphérique et centrale,

- Propriété antipyrétique,

- Propriété anti-inflammatoire,

- Propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène à l'instar d'autres AINS une composante antalgique centrale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques mesurées à la 5ème minute après injection IV directe de 100 mg, soit 4 minutes après la fin de l'administration, sont en moyenne égales à 26,4 ± 5,4 microgramme/ml.

Distribution

La cinétique de distribution tissulaire du kétoprofène est très rapide. La demi-vie plasmatique moyenne du kétoprofène est de 2 heures.
Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.
Le kétoprofène passe dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.
Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation

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 %.

Elimination

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

Variations physio-pathologiques

Sujets âgés : chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination est allongée.

Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, glycine, acide citrique monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

6.3. Durée de conservation

3 ans.
Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre). Boîte de 50.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution à perfuser doit être protégée de la lumière.
Effectuer un contrôle visuel de la solution à perfuser avant toute administration.
Ne pas administrer si la solution est trouble.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 557 466 8 3 : poudre en flacon (verre), boîte de 50.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES