

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

^{Pr}KETOPROFEN

Kétoprofène en capsules BP

Capsules à 50 mg, voie orale

^{Pr}KETOPROFEN-E

Kétoprofène en comprimés entérosolubles

Comprimés à 50 mg et à 100 mg, voie orale

^{Pr}KETOPROFEN SR

Kétoprofène en comprimés à libération prolongée

Comprimés à 200 mg, voie orale

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date d'homologation initiale :
31 décembre 1989

Date de révision :
10 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258038

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	Mai 2022
2 Contre-indications	Mai 2022
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	Mai 2022
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	Mai 2022
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	Mai 2022
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	Mai 2022
7 Mises en garde et précautions	Mai 2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	Mai 2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Femmes qui allaitent	Mai 2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Gériatrie	Mai 2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET	

CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Pédiatrie.....	21
7.1.4 Gériatrie	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	22
8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.3 Interactions médicament-comportement.....	23
9.4 Interactions médicament-médicament.....	24
9.5 Interactions médicament-aliment	30
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	30
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1 Mode d'action	31
10.3 Pharmacocinétique	31
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
14 ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.3 Études de biodisponibilité comparative	36
15 MICROBIOLOGIE.....	38
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR (kétoprofène en capsules BP, kétoprofène en comprimés entérosolubles et kétoprofène en comprimés à libération prolongée) sont indiqués pour :

- le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose;
- le traitement de la dysménorrhée primaire;
- le soulagement de la douleur aiguë légère à modérée associée à un traumatisme musculotendineux (entorses et foulures), de la douleur postopératoire (y compris une chirurgie dentaire) ou après l'accouchement.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR doit se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible afin de minimiser le risque potentiel d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

En tant qu'AINS, KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne traitent PAS la maladie clinique ni ne préviennent sa progression.

En tant qu'AINS, KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR soulagent uniquement les symptômes et réduisent l'inflammation tant que le patient continue à les prendre.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ces médicaments en pédiatrie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données probantes recueillies lors des études cliniques et de la pharmacovigilance semblent indiquer que, chez les personnes âgées, l'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est associée à des différences d'innocuité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Gériatrie](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à KETOPROFEN, à KETOPROFEN-E et à KETOPROFEN SR ou à d'autres AINS, ou à l'un des autres ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux, ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR n'aient PAS été étudiés dans cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- En cas d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- En cas d'antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir présenté aucune réaction indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).
- En cas d'ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal actif, de saignement gastro-intestinal actif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).
- En cas de saignements cérébrovasculaires ou d'autres troubles de saignement.
- En cas de maladie inflammatoire de l'intestin.

- En cas d'insuffisance hépatique grave ou de maladie active du foie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou d'une maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- En cas d'hyperkaliémie connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements indésirables cardiovasculaires (CV) : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon la NYHA [New York Heart Association])** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des accidents ischémiques transitoires ou une amaurose fugace) ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA).

L'utilisation d'AINS, comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#).

Les essais cliniques randomisés portant sur KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR n'ont pas été conçus pour déceler des différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de

KETOPROFEN SR.

- **Risque d'événements gastro-intestinaux (GI) indésirables** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

L'utilisation d'AINS, comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme une ulcération gastroduodénale/duodénale, une perforation, une occlusion et un saignement gastro-intestinal).

- **Risque pendant la grossesse** : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'inertie utérine (parturition prolongée) et du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR doit se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible (voir [1 INDICATIONS](#)).
- Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou chez les patients âgés (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde et arthrose

La posologie habituelle de KETOPROFEN en capsules ou de KETOPROFEN-E en comprimés entérosolubles est de 150 à 200 mg par jour, en trois ou quatre doses fractionnées.

Une fois la dose d'entretien déterminée, il est possible d'essayer une posologie biquotidienne chez les patients. Toutefois, les essais cliniques ont montré que certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde répondent mieux à des prises plus fréquentes. Chez les adultes, la posologie d'entretien habituelle est de 100 mg deux fois par jour.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose recevant une posologie d'entretien de 200 mg/jour peuvent par la suite recevoir plutôt une dose unique quotidienne de KETOPROFEN SR en comprimés de 200 mg administrée le matin ou le soir. Les comprimés KETOPROFEN SR doivent être avalés entiers.

Les comprimés KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont d'autres options pour ceux qui préfèrent ces formes pharmaceutiques. Aucune différence quant au profil de toxicité n'a été notée.

La posologie quotidienne totale de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E ou de KETOPROFEN SR en capsules ou en comprimés ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Lorsque la réponse du patient au traitement le justifie, la dose peut être diminuée au taux minimal efficace.

Dans les cas graves survenant pendant une exacerbation de l'activité rhumatismale ou en cas de réponse insatisfaisante avec une dose inférieure, une posologie quotidienne de plus de 200 mg peut être administrée, mais sans dépasser une dose quotidienne de 300 mg.

Dysménorrhée primaire et douleur légère à modérée

La posologie habituelle de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est de 25 à 50 mg, trois ou quatre fois par jour, au besoin.

Une dose plus élevée peut être essayée si la réponse du patient à une dose antérieure a été insatisfaisante, mais les doses individuelles supérieures à 50 mg ne se sont pas avérées avoir un effet analgésique additionnel. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 300 mg. Dans la plupart des types de douleur aiguë, un traitement de trois à sept jours s'est avéré suffisant.

Pédiatrie (< 12 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ces médicaments chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Chez les personnes âgées, vulnérables et affaiblies, la dose doit être réduite à la plus faible teneur qui permet de maîtriser les symptômes, puis ajustée au besoin. Voir [7.1.4 Gériatrie](#).

La posologie initiale doit être réduite de 1/2 à 1/3 chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

La posologie initiale doit être réduite de 1/2 à 1/3 chez les patients atteints d'insuffisance rénale. KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont contre-indiqués dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être surveillés de près et être maintenus à la dose quotidienne minimale efficace. KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont contre-indiqués dans les cas d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique active. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4.4 Administration

Il faut prendre KETOPROFEN avec les repas afin de réduire au minimum l'intolérance gastro-intestinale.

KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR doivent être pris une à deux heures avant les repas ou au moins deux heures après les repas.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel. Le patient doit être avisé de ne pas prendre deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Des cas de surdose ont été signalés avec des doses allant jusqu'à 2,5 g de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont limités à la léthargie, à la somnolence, aux nausées, aux vomissements et à la douleur épigastrique. Des maux de tête, une diarrhée rare, de la désorientation, de l'excitation, un coma, des étourdissements, des acouphènes, des évanouissements, parfois des convulsions peuvent également survenir. On doit s'attendre à ce que des effets indésirables observés après une surdose avec des dérivés de l'acide propionique surviennent, comme l'hypotension, le bronchospasme et l'hémorragie gastro-intestinale.

En cas d'empoisonnement grave, une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques sont possibles.

En cas d'insuffisance rénale, l'hémodialyse peut être utile pour retirer le produit médicamenteux circulant.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR en cas de surdose. En cas de surdose massive soupçonnée, un lavage gastrique est recommandé, et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré pour compenser la déshydratation, surveiller l'excrétion urinaire et corriger l'acidose, le cas échéant.

Dans l'heure qui suit l'ingestion, il faut envisager d'administrer du charbon activé afin de réduire l'absorption du kétoprofène à libération lente.

Par ailleurs, chez les adultes, le lavage gastrique, visant à récupérer des granules qui peuvent encore se trouver dans l'estomac, doit être envisagé si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique.

Il peut être nécessaire d'envisager une correction des anomalies électrolytiques graves.

Les fonctions rénale et hépatique doivent être étroitement surveillées.

Le médicament est dialysable; l'hémodialyse peut donc être utile pour éliminer le médicament en circulation et assister les cas d'insuffisance rénale.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule à 50 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, monohydrate de lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et vert FD&C n° 3. La capsule porte une inscription à l'encre rouge comestible.
Orale	Comprimés entérosolubles à 50 mg et à 100 mg	Citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dextrates, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, jaune soleil supra, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.
Orale	SR (sustained-release) – comprimé à libération prolongée à 200 mg	Acide stéarique, citrate d'éthyle, dextrates, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phtalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

Les capsules KETOPROFEN à 50 mg sont des capsules de gélatine dures composées d'un corps opaque ivoire et d'une coiffe opaque vert foncé, remplies d'une poudre blanche et portant l'inscription « 50 ». Offerts en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

Les comprimés KETOPROFEN-E à 50 mg sont de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes et entérosolubles. Ils portent l'inscription « 50 » d'un côté et aucune inscription de l'autre. Offerts en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

Les comprimés KETOPROFEN-E à 100 mg sont de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes et entérosolubles. Ils portent l'inscription « 100 » d'un côté et aucune inscription de l'autre. Offerts en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

Les comprimés KETOPROFEN SR à 200 mg sont blancs, ronds, biconvexes et entérosolubles. Ils portent l'inscription « 200 » d'un côté et aucune inscription de l'autre. Offerts en bouteilles de 100 ou 500 comprimés et en conditionnements unitaires de 100 comprimés (10 x 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Comme pour les autres AINS, il faut être prudent dans le cas du traitement des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés.

L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR avec d'autres AINS n'est PAS recommandée (à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire), vu le risque d'effets indésirables additifs et l'absence de données démontrant des avantages synergiques. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale tels que l'un de ceux mentionnés ci-après (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie/hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque congestive (classe I selon la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s

L'utilisation d'AINS, tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, peut mener à l'apparition d'une hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires, comme il est décrit ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension lorsque l'on utilise ce produit.

L'utilisation d'AINS, tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, peut induire une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme à médiation rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#).

Chez les patients à risque élevé d'événement CV indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. **Pour réduire au minimum le risque d'événement CV indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Les patients doivent donc être prudents lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant de la vigilance.

Endocrinologie et métabolisme

Corticostéroïdes : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne remplacent PAS les corticostéroïdes. Ces médicaments ne traitent pas l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt brusque d'un traitement par des corticostéroïdes peut provoquer l'exacerbation d'une maladie sensible à l'action des corticostéroïdes. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement doit être réduit progressivement si on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#).

Appareil gastro-intestinal

Une toxicité GI grave (parfois mortelle), telle qu'une ulcération gastroduodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une occlusion et un saignement gastro-intestinal, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Des problèmes mineurs touchant le tractus gastro-intestinal supérieur (comme une dyspepsie) apparaissent couramment et en tout temps. Les professionnels de la santé doivent rester attentifs aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, même en l'absence de symptômes GI antérieurs. La plupart des déclarations spontanées d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. L'augmentation de la dose entraîne une plus grande incidence de ces complications. **Pour réduire au minimum le risque d'événement GI indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte**

possible. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés. Voir [7.1.4 Gériatrie](#).

Les patients doivent être informés des signes ou des symptômes de toxicité GI grave. Ils doivent être avisés de cesser la prise de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité d'une surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave lié au tractus GI supérieur lors d'un traitement par des AINS n'ont aucun symptôme. Les ulcères des voies GI hautes, les saignements abondants ou les perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave à un moment quelconque du traitement. Même un traitement à court terme comporte des risques.

Des ulcères gastroduodénaux, des perforations et des saignements digestifs, parfois graves et occasionnellement mortels, ont été signalés pendant le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR.

Contrairement à la plupart des réactions indésirables, qui se manifestent généralement (le cas échéant) pendant le premier mois de traitement, chez les patients traités par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, de nouveaux cas d'ulcères gastroduodénaux continuent d'apparaître à un taux supérieur à 1 % par an.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car lorsqu'elles prennent des AINS, ces personnes ont un risque de saignement GI plus de 10 fois supérieur par rapport aux personnes qui ne présentent pas ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI, notons les suivants : Infection à *Helicobacter pylori*, âge avancé, utilisation prolongée d'AINS, consommation excessive d'alcool, tabagisme, mauvais état de santé général ou traitement concomitant par n'importe lequel des produits ci-dessous.

- Anticoagulants (p. ex. warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Il faut demander aux patients sous KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils présentent des symptômes ou des signes évoquant un ulcère gastroduodéal ou un saignement gastro-intestinal. Ces réactions peuvent survenir en tout temps lors du traitement sans être nécessairement précédées de signes ou symptômes avant-coureurs.

En cas d'ulcère gastroduodéal soupçonné ou confirmé, ou en cas de perforation ou de saignement gastro-intestinal, le patient doit cesser de prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et

KETOPROFEN SR; un traitement approprié doit être entrepris, et le patient doit être surveillé étroitement.

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR advenant de tels effets.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et en l'absence d'une autre explication, interrompre le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E ou de KETOPROFEN SR et de la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des hémorragies peut survenir. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire. De plus, il a été démontré qu'ils prolongeaient le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre ou de plus courte durée et il est réversible.

L'efficacité de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR et d'autres AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée. Ils ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires en prophylaxie des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données probantes indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut sensiblement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

L'administration concomitante de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR avec l'AAS à faible dose augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

L'anémie est parfois observée chez les patients recevant des AINS, y compris KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, qui peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de sang dans l'appareil GI ou à un effet sur l'érythropoïèse décrit de façon incomplète. Les patients recevant un traitement à long terme par des AINS (p. ex. KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR) doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils manifestent un quelconque signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, une augmentation à la limite de la normale des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires. Des augmentations significatives (trois fois la limite supérieure normale) des taux d'ALT ou d'AST sont survenues lors d'essais cliniques contrôlés chez moins de 1 % des patients.

Si un patient présente des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves (notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées avec le présent médicament comme avec d'autres AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats aux épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, manifestations associées à une éruption cutanée).

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique active. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#).

Système immunitaire

Infection : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, tout comme les autres AINS, peuvent masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Dans de rares cas, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard de l'apparition d'une telle complication.

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des cas de réactions anaphylactoïdes se sont produits chez des patients sans exposition connue à KETOPROFEN, à KETOPROFEN-E et à KETOPROFEN SR. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients ayant reçu KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne doivent PAS être administrés à des patients présentant la triade AAS. Ce complexe symptomatique se manifeste généralement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne doivent PAS être administrés aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir manifesté d'effet indésirable. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité croisée : Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance et les essais qui suivent sont recommandés dans les différentes populations de patients traités par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Cette liste n'est pas exhaustive.

Appareil cardiovasculaire : La tension artérielle doit être surveillée régulièrement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Hématologie : Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez les patients recevant un traitement à long terme par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. L'administration concomitante avec des anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Il faut surveiller les concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription concomitante de lithium). Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Lithium](#).

Fonction hépatique : Il faut régulièrement surveiller les concentrations sériques de transaminase et de bilirubine pendant le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#).

Ophtalmologie : Il faut effectuer un examen ophtalmologique à intervalles réguliers. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#).

Grossesse : Si KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont administrés du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR pour vérifier le volume de liquide amniotique, car KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent faire réduire le volume de liquide amniotique et même entraîner un oligoamnios. L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risque pendant la grossesse](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Fonction rénale : Il faut régulièrement surveiller les concentrations sériques de créatinine et d'urée, ainsi que la clairance de la créatinine pendant le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Il faut surveiller les électrolytes, y compris le potassium sérique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes ou une perte auditive après avoir pris des AINS comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologie

Des cas de vision trouble ou moindre ont été rapportés pendant la prise de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR et d'autres AINS. Si de tels symptômes se produisent, il faut interrompre le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR et effectuer un examen ophtalmologique. Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez tout patient recevant KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR pendant une longue période.

Considérations périopératoires :

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Certains patients peuvent présenter une dépression avec l'utilisation d'AINS, comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR.

Fonction rénale

L'administration prolongée de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës, d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS a été observée chez des patients atteints d'affections prérénale entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut faire diminuer la synthèse des prostaglandines entraînant une dysfonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime à faible teneur en sel, ceux qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou réduite après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation due à une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par des AINS, tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, chez des patients fortement déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients ayant une maladie rénale préexistante.

Le kétoprofène et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale, et le médicament doit donc être utilisé avec beaucoup de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans ces cas, des doses inférieures de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR sont à prévoir, et il faut surveiller de près les patients. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#).

Maladie rénale avancée : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peut favoriser une rétention sodique de façon proportionnelle à la dose, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et un œdème, avec pour conséquence une augmentation de la tension artérielle et l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque altérée, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

L'utilisation d'AINS, tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui prennent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il faut surveiller périodiquement les électrolytes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité : L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR, comme dans le cas de tout médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essayent de devenir enceintes. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'examens pour cause d'infertilité. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, mais peu fréquent, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique
- Érythrodermie
- Érythème polymorphe

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison des risques d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR durant les premier et deuxième trimestres de grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios prolongé peuvent inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations

(notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

L'utilisation de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement, car en raison de leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, ils pourraient nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie utérine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.2 Allaitement

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ces médicaments en pédiatrie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans, qui sont vulnérables ou affaiblis, sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus GI surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésion de la partie inférieure de l'œsophage, y compris une ulcération et des saignements. Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents survenus pendant le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastroduodéal, avec ou sans saignement, étant le plus grave. Des décès sont survenus occasionnellement, en particulier chez les sujets âgés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#).

Comme pour tous les médicaments de cette classe, la fréquence et la gravité des événements indésirables dépendent de plusieurs facteurs : la dose administrée et la durée du traitement;

l'âge, le sexe et l'état physique du patient; toute pathologie coexistante ou tout autre facteur de risque particulier.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Lors des essais cliniques sur le kétoprofène menés auprès de 1 542 patients, les effets secondaires les plus courants étaient de nature gastro-intestinale (22 %). Le plus grave était l'ulcère gastroduodénal ou le saignement GI, qui sont survenus lors des essais cliniques contrôlés chez moins de 1 % des 1 076 patients; toutefois, lors des études de prolongation ouvertes menées auprès de 1 292 patients, ce taux était supérieur à 2 %.

Tableau – Effets indésirables signalés avec KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR

	Kétoprofène (%)
Troubles cardiaques	œdème périphérique (2 %)
Troubles gastro-intestinaux (22 %)	dyspepsie (12,8 %) nausées (4,0 %) indigestion et flatulences (2,8 %) vomissements (2,0 %) constipation (2,0 %) diarrhée (1,4 %)
Troubles du système nerveux (3 à 5 %)	céphalées (1,7 %) fatigue (1 %)
Réactions cutanées et sous-cutanées (< 3 %)	éruptions cutanées (1,7 %)

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : hypocoagulabilité, agranulocytose, anémie, hémolyse, purpura, thrombopénie.

Troubles cardiaques : palpitations, insuffisance cardiaque congestive.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, trouble de l'audition.

Troubles oculaires : troubles visuels, conjonctivite, conjonctivite sèche.

Troubles gastro-intestinaux : ulcère, saignement et perforation gastro-intestinaux, méléna, hématomatose, stomatite, dysgueusie.

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, jaunisse.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie.

Troubles métaboliques et de la nutrition : anorexie.

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence, vertige, migraine, paresthésie.

Troubles mentaux : tension, anxiété, dépression, impuissance.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, prurit, rougeur, sueur excessive, alopecie, éruption bulleuse, érythrodermie, photosensibilité, éruption prurigineuse, urticaire, onycholyse.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle, hématurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme menaçant le pronostic vital.

Troubles vasculaires : hypertension.

8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Épreuves de laboratoire : Des anomalies des taux de phosphatase alcaline, de la déshydrogénase lactique, de la transaminase oxaloacétique glutamique et de l'azote uréique sanguin ont été observées chez certains patients traités par le kétoprofène. Ces anomalies n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement et, dans certains cas, se sont normalisées pendant la poursuite de la pharmacothérapie. Certains rapports sporadiques font état d'une diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine sans détérioration active pendant l'administration prolongée du médicament.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune étude en particulier concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à faire fonctionner des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

L'utilisation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	T	Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.	L'utilisation concomitante de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR et de tout autre AINS, y compris les AINS en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), pour leurs effets analgésiques ou anti-inflammatoires n'est PAS recommandée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. Seule exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé pour son effet analgésique/anti-inflammatoire, en gardant à l'esprit qu'un traitement d'association par des AINS est associé à des effets indésirables additifs.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	T	L'administration concomitante d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium n'interfère pas avec la vitesse ou l'ampleur d'absorption de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E et de KETOPROFEN SR.	
Antihypertenseurs	T	Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les associations d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.	La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon substantielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire .
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	T	Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque les antiplaquettaires sont associés à des AINS tels que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires .	Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie .

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	T	Risque accru de néphrotoxicité, en particulier chez les sujets âgés.	Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale. Surveiller l'ajustement posologique
Digoxine	T	Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycoside. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été démontrée entre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR et la digoxine.	La prudence est recommandée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glucosides cardiotoniques. Surveiller les taux sériques de digoxine
Diurétiques	É	Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques. L'hydrochlorothiazide, administré en concomitance avec KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR, entraîne une réduction du taux de clairance urinaire du potassium et du chlorure comparativement à la prise d'hydrochlorothiazide en monothérapie.	Les patients prenant des diurétiques présentent un risque accru d'insuffisance rénale secondaire à une diminution du débit sanguin rénal causée par l'inhibition des prostaglandines. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Glucocorticoïdes	EC	Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements indésirables GI tels que des ulcérations et des saignements, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 65 ans.	Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour déceler tout signe de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .
Lithium	É	Il a été rapporté que les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentaient les taux plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Le kétoprofène se lie en grande partie (99 %) aux protéines, à l'albumine sérique humaine, et peut agir par compétition avec des médicaments comme le lithium en occupant les sites des récepteurs.	Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de lithium lorsqu'il est administré avec KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	EC	L'administration concomitante de KETOPROFEN, de KETOPROFEN-E ou de KETOPROFEN SR et de méthotrexate à dose élevée a été associée au prolongement et à l'accentuation marquée des taux sériques de méthotrexate, entraînant une toxicité grave liée au méthotrexate. On n'a pas noté d'anomalies de la cinétique du méthotrexate ni de signes de toxicité lorsque KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ont été administrés au moins 12 heures après l'administration d'une perfusion de méthotrexate à dose élevée.	KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne doivent pas être utilisés chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate. Il faut garder à l'esprit le risque de toxicité grave lorsqu'on prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR et une faible dose de méthotrexate en concomitance. KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne doivent pas être administrés dans les 12 heures suivant une perfusion de méthotrexate.
Anticoagulants oraux	EC	Il a été montré que KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR diminuaient l'agrégation plaquettaire; ils peuvent prolonger le temps de saignement d'environ trois à quatre minutes par rapport aux valeurs de référence. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants .	Néanmoins, une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont administrés en concomitance avec des anticoagulants.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Mifépristone	T	Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone, car ils peuvent réduire l'effet de la mifépristone.	
Hypoglycémiant oraux	T	KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR se lient en grande partie (99 %) aux protéines, à l'albumine sérique humaine, et peuvent agir par compétition avec des médicaments comme les hypoglycémiant oraux en occupant les sites des récepteurs.	Les patients doivent être surveillés.
Probénécide	É	L'administration concomitante de probénécide augmente le taux de kétoprofène libre et lié en réduisant la clairance plasmatique du kétoprofène d'environ un tiers, ainsi qu'en diminuant sa liaison aux protéines.	KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne sont pas recommandés en association avec le probénécide.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	T	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal).	Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Sulfamides, phénytoïne	T	KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR se lient en grande partie (99 %) aux protéines, à l'albumine sérique humaine, et peuvent agir par compétition avec des médicaments comme les sulfamides ou la phénytoïne en occupant les sites des récepteurs.	Les patients qui reçoivent ces agents en association doivent être surveillés.
Tacrolimus	T	Risque accru possible de néphrotoxicité lorsque des AINS sont administrés avec le tacrolimus, en particulier chez les sujets âgés.	Surveiller l'ajustement posologique nécessaire. Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Épreuves de laboratoire cliniques :

Il a été montré que la présence de kétoprofène et de ses métabolites dans l'urine interférait avec certains tests utilisés pour détecter l'albumine, les selles biliaires, le 17-cétostéroïdes ou les 17-hydroxycorticostéroïdes dans l'urine, lesquels reposent sur la précipitation de l'acide comme paramètre ou sur les réactions de coloration pour les groupements carbonyles. Aucune interférence n'a été notée lors des tests sur la protéinurie utilisant les réactifs sur bandelettes Albustix, Hema-Combistix ou Labstix.

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR diminuent l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. Par conséquent, il peut prolonger les temps de saignement d'environ trois à quatre

minutes par rapport aux valeurs de référence. On n'a noté aucun changement significatif pour ce qui est de la numération plaquettaire, du temps de prothrombine ou du temps de céphaline.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le kétoprofène est un AINS qui possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. L'action anti-inflammatoire n'est pas médiée par l'axe hypophyso-surrénalien.

Son efficacité thérapeutique a été démontrée par une réduction de l'enflure et de la douleur articulaire, et de la durée de la raideur matinale, par une force de préhension accrue et une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Les études cliniques menées chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré que l'activité anti-arthritique du kétoprofène à 200 mg/jour était semblable à celle de l'acide acétylsalicylique à 3,6 g/jour.

Le kétoprofène à 200 mg par jour a provoqué moins de saignements gastro-intestinaux que l'acide acétylsalicylique à 3,6 g par jour.

L'efficacité du kétoprofène comme analgésique à usage général a été étudiée dans des modèles standards de la douleur, qui ont montré l'efficacité des doses de 25 à 150 mg. Les doses de 25 mg se sont révélées supérieures au placebo. En général, les doses supérieures à 25 mg ne se sont pas avérées beaucoup plus efficaces, mais on a noté une tendance vers une apparition plus rapide et une durée plus importante de l'action avec la dose de 50 mg et, dans le cas de la dysménorrhée, un effet général considérablement supérieur avec la dose de 75 mg. Les doses supérieures à 50 et à 75 mg n'ont pas augmenté l'effet analgésique.

10.3 Pharmacocinétique

Le kétoprofène est rapidement et presque entièrement absorbé dans le tube digestif. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre une demi-heure et deux heures plus tard. Les pics plasmatiques sont toutefois retardés d'une heure à deux heures avec les comprimés entérosolubles, et de cinq à six heures avec les comprimés à libération prolongée. La biotransformation du kétoprofène se caractérise par deux processus principaux : l'hydroxylation et la conjugaison, cette dernière étant la principale voie métabolique chez l'homme.

Le médicament est lié à 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à la fraction albumine. Les métabolites ainsi que le médicament sous forme inchangée sont excrétés principalement dans l'urine. L'excrétion fécale est négligeable.

Après l'administration des capsules ou des comprimés entérosolubles chez l'homme, 25 à 90 % du médicament est excrété dans l'urine dans les 24 heures, la majeure partie étant excrétée pendant les six premières heures. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. À la suite de l'administration du kétoprofène à libération lente, l'absorption est graduelle, elle atteint un plateau pendant lequel les taux plasmatiques restent à l'équilibre de la cinquième à la douzième heure après l'ingestion du produit, et diminue avec une demi-vie apparente de trois à

quatre heures. Aucune accumulation de kétoprofène n'a été notée suivant l'administration quotidienne répétée du kétoprofène en comprimés à libération prolongée. L'administration répétée du médicament chez l'homme n'a entraîné aucune induction des enzymes hépatiques.

Lorsque les capsules de kétoprofène sont administrées avec des aliments, la biodisponibilité totale (ASC) n'est pas modifiée; toutefois, la vitesse d'absorption diminue, ce qui retarde et réduit les pics des concentrations ($C_{\max}$). À la suite de l'administration d'une seule dose de 50 mg de kétoprofène à jeun, la $C_{\max}$ moyenne était de 4,1 mg/L (à 1,1 heure); lorsque le médicament est administré avec des aliments, ce paramètre diminue à 2,4 mg/L (à 2,0 heures).

La composition du régime alimentaire altère légèrement, mais significativement, l'ampleur de l'absorption du kétoprofène en comprimés à libération prolongée : un repas riche en lipides/calories (3 000 calories/jour) a été associé à une biodisponibilité moindre du kétoprofène (environ 20 %) par rapport à un repas moins riche en lipides/calories (1 200 calories/jour). Le creux moyen des concentrations plasmatiques de kétoprofène était similaire après des repas riches ou pauvres en lipides.

Absorption

Le kétoprofène est presque complètement absorbé, qu'il soit administré par voie orale sous forme de capsules, de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération prolongée. Son absorption est rapide après l'administration du médicament sous forme de capsules à prise orale; le pic de ses concentrations plasmatiques se produit entre une demi-heure et deux heures plus tard. Les pics plasmatiques sont retardés d'une heure à deux heures avec les comprimés entérosolubles, et de cinq à six heures avec les comprimés à libération prolongée. Les aliments ralentissent la vitesse d'absorption du kétoprofène en capsules, ce qui retarde et réduit les pics des concentrations plasmatiques sans affecter l'ampleur de son absorption. Après l'administration de doses uniques de 50 mg en capsules, la $C_{\max}$ moyenne de 4,1 mg/L se produit après environ une heure chez des sujets à jeun, comparativement à une $C_{\max}$ de 2,4 mg/L après deux heures chez des sujets nourris. L'administration concomitante d'un antiacide à base d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium ou d'un antiacide à base de phosphate d'aluminium ne semble pas affecter l'absorption du médicament.

La composition du régime alimentaire altère légèrement, mais significativement, l'ampleur de l'absorption du kétoprofène en comprimés à libération prolongée : un repas riche en lipides/calories (environ 3 000 calories/jour) a été associé à une biodisponibilité moindre du kétoprofène (environ 20 %) par rapport à un repas moins riche en lipides/calories (environ 1 200 calories/jour). Le creux moyen des concentrations plasmatiques de kétoprofène était similaire après des repas riches ou pauvres en lipides.

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) est liée de manière linéaire à la dose lorsque celle-ci est comprise entre 75 et 200 mg; et ni l'accumulation ni l'induction des enzymes hépatiques ne se produit après des doses répétées. On note une variation considérable inter- et intra-individuelle des concentrations plasmatiques obtenues avec une posologie donnée. Bien que le lien entre les concentrations plasmatiques de kétoprofène et l'effet thérapeutique n'ait pas été déterminé avec précision, un intervalle thérapeutique compris entre 0,4 et 6 mg/L a été suggéré.

Distribution :

Comme les autres AINS, le kétoprofène est très ($\approx 99\%$) lié aux protéines. Le volume de distribution (V_d) apparent est d'environ 0,1 L/kg. Le médicament pénètre efficacement dans le liquide synovial enflammé où les concentrations maximales atteignent environ 30 % des concentrations plasmatiques; dans les quatre à six heures suivant l'administration, les concentrations du médicament dans le liquide synovial dépassent les concentrations présentes dans le plasma.

Métabolisme

Le kétoprofène est rapidement et amplement métabolisé dans le foie, principalement par hydroxylation et conjugaison; ce dernier processus est la principale voie métabolique chez l'homme. Les métabolites ainsi que le médicament sous forme inchangée sont principalement excrétés dans l'urine; l'excrétion fécale est négligeable.

Après l'administration des capsules ou des comprimés entérosolubles, 25 % à 90 % du médicament sont excrétés dans l'urine dans les 24 heures, la majeure partie du médicament étant excrétée pendant les six premières heures.

Élimination

Chez des sujets en bonne santé, la clairance plasmatique apparente du kétoprofène est en moyenne de 1 à 1,3 mL/min/kg environ, et la demi-vie d'élimination est d'environ deux heures.

La clairance plasmatique apparente totale du médicament diminue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez un groupe de patients dont la clairance de la créatinine est de 20 à 60 mL/min, la clairance plasmatique apparente totale était en moyenne de 0,7 mL/min/kg. La clairance plasmatique apparente totale diminue également de manière similaire chez les sujets âgés, ce qui augmente la demi-vie d'élimination du médicament (2,7 heures par rapport à 1,77 heure chez la population plus jeune).

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées :** À ce jour, les études sur les effets de l'âge et de l'insuffisance rénale ont été de faible envergure, généralement menées auprès de cinq à huit sujets par groupe; celles-ci indiquent toutefois une légère diminution de la clairance chez les patients âgés et ceux présentant une insuffisance rénale. Chez des volontaires âgés (âge moyen : 73 ans) en bonne santé, la concentration plasmatique et rénale et la liaison aux protéines ont été réduites alors que le V_d a augmenté comparativement à une population plus jeune en bonne santé (âge moyen : 27 ans). (La clairance plasmatique et le V_d étaient de 0,05 L/kg/h et de 0,4 L/kg chez les sujets âgés, et de 0,06 L/kg/h et de 0,3 L/kg chez les sujets jeunes, respectivement.) La demi-vie moyenne du kétoprofène dans cette population âgée saine, ainsi que chez une population âgée atteinte de polyarthrite rhumatoïde (âge moyen : 64 ans) était d'environ cinq heures comparativement à trois heures chez une population plus jeune.
- **Insuffisance rénale :** Les patients atteints d'insuffisance rénale (âge moyen : 44 ans) présentent aussi des diminutions de la clairance plasmatique (0,04 L/kg/h) du médicament, la demi-vie moyenne augmentant d'environ 3,5 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).
Protéger les emballages de doses unitaires de la lumière.

KETOPROFEN ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

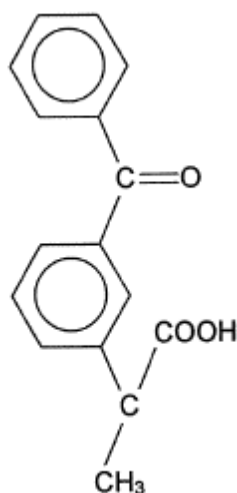
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : kétoprofène
Nom chimique : acide m-benzoylhydratropique
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{14}O_3$ et 254,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physiochimiques :

Le kétoprofène est une poudre blanche, inodore, non hygroscopique et cristalline. Son point de fusion est d'environ 93 °C. Il est très soluble dans l'éther, l'éthanol, le chloroforme et l'acétone; il est soluble dans le benzène et légèrement soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène après une dose orale unique d'ORUDIS® à 50 mg et de KETOPROFEN en capsules de 50 mg ont été mesurées et comparées. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous.

	ORUDIS® 50 mg		KETOPROFEN 50 mg		% Diff.
ASC ₀₋₁₂ (µg.h/mL)	9,93		9,49		-4,4
C _{max} (µg/mL)	5,31		4,39		-17,3
T _{max} (h)	1,12		1,35		+20,4
t _{1/2} (h)	1,7		1,6		-5,9

La vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène après une dose orale unique d'ORUDIS® E à 50 mg et de KETOPROFEN-E en comprimés entérosolubles à 50 mg ont été mesurées et comparées. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous.

	ORUDIS® E 50 mg		KETOPROFEN-E 50 mg		% Diff.
ASC ₀₋₁₂ (µg.h/mL)	9,59		9,72		+1,4
C _{max} (µg/mL)	6,09		4,41		-27,7
T _{max} (h)	1,5		1,6		+10,6
t _{1/2} (h)	1,8		1,8		0,0

Deux autres études de biodisponibilité ont été réalisées à l'aide de comprimés à libération prolongée; dans l'une, on a administré le médicament avec de la nourriture et dans l'autre, sans nourriture. La vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène après une dose orale unique d'ORUDIS® SR à 200 mg et de KETOPROFEN SR en comprimés de 200 mg ont été mesurées et comparées. Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

(Sans nourriture)

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
<u>Paramètre</u>	<u>KETOPROFEN SR</u>	<u>Orudis® SR†</u>	<u>Rapport des moyennes (%)</u>
ASC _T (µg.h/mL)	30,3 31,0 (19)	31,2 31,7 (19)	96,9*
ASC _I (µg.h/mL)	34,5 35,1 (19)	35,5 36,1 (21)	97,1*
ASC _x (µg.h/mL)	30,3 31,9 (19)	31,2 31,6 (19)	97,2*
C _{max} (µg/mL)	3,32 3,45 (32)	3,29 3,39 (28)	99,7*
T _{max} (h)	10,2 (37)	7,08 (45)	-
t _{1/2} (h)	2,93 (23)	3,87 (53)	-
Le T _{max} et la t _{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique. † Orudis® SR (Rhône-Poulenc Rorer) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada. * Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.			

Étude 2 (avec nourriture)

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
<u>Paramètre</u>	<u>KETOPROFEN SR</u>	<u>Orudis® SR†</u>	<u>Rapport des moyennes (%)</u>
ASC _T (µg.h/mL)	26,6 29,5 (44)	26,0 28,7 (45)	98,4*
ASC _I	30,6	29,4	97,6*

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
<u>Paramètre</u>	<u>KETOPROFEN SR</u>	<u>Orudis® SR†</u>	<u>Rapport des moyennes (%)</u>
(µg.h/mL)	33,5 (39)	32,2 (42)	
ASC _x	25,3	24,3	101,8*
(µg.h/mL)	27,9 (43)	26,3 (39)	
C _{max}	3,46	3,94	82,2*
(µg/mL)	3,53 (20)	4,14 (29)	
T _{max} (h)	11,9 (39)	9,69 (61)	-
t _{1/2} (h)	3,13 (53)	2,15 (41)	-
Le T_{max} et la t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique. † Orudis® SR (Rhône-Poulenc Rorer) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada. * Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.			

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

DL₅₀ (et seuil de probabilité de 95 % excluant les limites de confiance de 20 %) en mg/kg

Espèce	Sexe	Administration orale
Souris*	F	320 (209,0 à 490,0)

Espèce	Sexe	Administration orale
	M	198 (150,0 à 261,0)
	Combinés	221 (187,0 à 261,1)
Rats**	F	109 (84 à 141)
	M	109 (84 à 141)
	Combinés	109 (91 à 131)

* Douze groupes, chacun comportant cinq animaux de chaque sexe, ont reçu la substance étudiée, le kétoprofène, à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

** Neuf groupes, chacun comportant cinq animaux de chaque sexe, ont reçu la substance étudiée, le kétoprofène, à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

En général, la mortalité est apparue dans la période de six jours suivant l'administration chez la souris, et la période de 12 jours chez le rat.

Chez la souris, la pharmacotoxicité était généralement caractérisée par une diminution de l'activité, du tonus musculaire et des réflexes, une ataxie, une piloérection, la présence d'une bosse, une pâleur ou une cyanose.

Chez le rat, la pharmacotoxicité était généralement caractérisée par une piloérection, une ptose, une pâleur, une émaciation, une épistaxis, une diminution de l'activité et des réflexes, une cyanose, une bosse, de la diarrhée, une diminution du tonus musculaire, de l'ataxie et un coma.

La nécropsie des animaux morts pendant l'étude a généralement révélé un foie pâle ou foncé, une irritation légère à grave et/ou une hémorragie de l'intestin grêle, une distension de l'intestin grêle, un estomac pâle avec irritation grave ou hémorragique, une distension de l'estomac, une rate pâle ou foncée et des reins pâles ou foncés.

Les animaux sacrifiés à la fin de l'étude n'ont affiché aucun résultat pathologique chez la souris, mais on a noté des ascites rouges, une distension de l'estomac et une hypertrophie apparente de la rate chez le rat.

Toxicité subaiguë

La DL₅₀ orale subaiguë du kétoprofène était de 180 mg/kg/jour chez la souris et de 21 mg/kg/jour chez le rat, après un traitement de cinq jours consécutifs.

Toxicité chronique

Rat

Le kétoprofène a été administré par voie orale à des rats, à raison de 2 à 36 mg/kg/jour pendant un mois, de 6 à 24 mg/kg/jour pendant trois mois et de 4,5 à 12,5 mg/kg/jour pendant 18 mois.

Les principaux résultats pathologiques étaient l'irritation et l'ulcération gastro-intestinales, dont la gravité était liée à la dose administrée et à la durée d'exposition. Ces changements se sont produits avec des doses de 7,5 mg/kg/jour et plus.

À des doses de 18 mg/kg/jour p.o. pendant un mois et de 12 mg/kg/jour p.o. pendant trois mois, les changements de la muqueuse gastrique étaient moins graves, alors que des doses de 27 et 36 mg/kg/jour pendant un mois, de 24 mg/kg/jour pendant trois mois et de 7,5 et 12,5 mg/kg/jour pendant 18 mois ont produit une ulcération gastrique grave avec taux accru de mortalité. Après l'administration orale à long terme, une néphropathie a été observée à toutes les doses. Les changements affectaient le cortex et les papilles, et étaient plus importants lorsque les doses étaient accrues.

Chien

Chez le chien, des doses orales quotidiennes de 2, 6, 18 et 36 mg/kg ont été administrées pendant un mois, et de 3, 6, 12 et 24 mg/kg, pendant trois mois. Aux doses de 3, 6 et 12 mg/kg administrées pendant trois mois, des ulcérations gastriques ont été révélées à l'autopsie. Aux doses quotidiennes de 18 et 36 mg/kg administrées pendant un mois et de 24 mg/kg administrée pendant trois mois, on a noté une perte pondérale, une ulcération gastrique grave liée à la dose, une anémie avec hyperleucocytose occasionnelle et, chez quelques mâles, une involution testiculaire; chez certains animaux, les analyses de laboratoire ont révélé des diminutions de la teneur totale en protéines sériques et du rapport albumine/globuline, une hyperfibrinémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation.

Babouin

Le kétoprofène a été administré à des doses orales de 4,5, 9 et 27 mg/kg/jour pendant un an. Deux groupes témoins ont reçu du lactose ou de l'indométacine à 4,5 mg/kg/jour.

Aucun signe clinique anormal n'a été noté avec le kétoprofène ou l'indométacine. On a constaté une suppression temporaire du gain pondéral pendant les six premières semaines chez les animaux ayant reçu 27 mg/kg de kétoprofène.

L'autopsie a révélé une variété de changements mineurs du tube digestif, dont les principaux consistaient en des zones de congestion, de petites dépressions et d'érosions minimales. Celles-ci étaient présentes dans tous les groupes de doses, y compris les groupes témoins.

Parmi les 12 animaux ayant reçu une dose de 27 mg/kg, l'un a été sacrifié après 26 semaines, et l'autre après un an; les deux ont affiché une zone de cicatrisation dans l'antrum pylorique, ce qui évoquait un ulcère guéri.

Cancérogénicité :

Le pouvoir carcinogène du kétoprofène a été étudié chez des souris C₅₇B1/6/Rho-Ico. Le médicament a été administré dans l'eau d'abreuvement à raison de 2, 4, 8, 16 et 32 mg/kg/jour pendant 105 semaines.

Les tumeurs observées dans les groupes témoins et traités n'ont montré aucun profil indiquant une cancérogénicité. On a noté une incidence liée à la dose d'hyperplasie endométriale.

Le kétoprofène n'a pas affiché de potentiel mutagène lors du test d'Ames.

Activité ulcérogène

Chez les rats à jeun, le kétoprofène à 4 et 8 mg/kg p.o. pendant quatre jours a été comparable à l'indométacine à 2 et 4 mg/kg p.o. pour ce qui était de l'activité ulcérogène. Le kétoprofène à 1 et 2 mg/kg p.o. n'a eu aucun effet sur la muqueuse gastro-intestinale.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Chez le rat, le kétoprofène a été administré oralement à raison de 3, 6 et 9 mg/kg par jour. Chez les mâles, le médicament a été administré pendant 11 semaines consécutives; l'accouplement avec des femelles non traitées a eu lieu pendant la dernière semaine de traitement. Chez les femelles, le kétoprofène a été administré pendant les deux semaines précédant l'accouplement avec des mâles non traités, la période d'accouplement et les deux premières semaines de gestation.

À la dose de 9 mg/kg, quatre mâles sur 17 et deux femelles sur 36 sont morts en présentant des signes très nets de lésions gastro-intestinales. Cependant, à l'exception d'une diminution légère du taux d'implantation observée chez les femelles recevant les deux doses supérieures (de manière non liée à la dose), le kétoprofène n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur les fonctions reproductrices générales des rats mâles et femelles.

Des études de tératogénicité du kétoprofène ont été effectuées chez la souris, le rat et le lapin à l'aide des schémas posologiques suivants :

Souris : 3, 6 et 9 mg/kg p.o. des jours 5 à 15 de gestation.

Rats : 3, 6 et 9 mg/kg p.o. des jours 5 à 15 de gestation.

Lapins : 2, 3, 4, 6 et 12 mg/kg p.o. des jours 6 à 16 de gestation.

Lors de ces études, on n'a noté aucun signe d'activité tératogène provoquée par le médicament.

Les rates ont reçu du kétoprofène par voie orale à raison de 3, 6 et 9 mg/kg, du jour 15 de gestation et pendant la lactation, jusqu'à 21 jours postpartum. Les rats recevant l'indométacine à 1,5, 3 et 6 mg/kg ont servi de témoins.

Les deux médicaments ont exercé un effet inhibiteur sur le stade ultime de gestation et sur la parturition; un nombre important d'animaux traités aux doses intermédiaires et élevées sont morts juste avant, pendant ou peu après la parturition et présentaient des signes de dystocie. La dose maximale tolérée était d'environ 3 mg/kg par jour. À cette dose, les paramètres des portées depuis la naissance jusqu'à la lactation et le sevrage ne semblaient pas être affectés par le traitement. Aucune malformation n'a été observée parmi les jeunes dont les mères ont été traitées.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rKETOPROFEN, P^rKETOPROFEN-E et P^rKETOPROFEN SR

Kétoprofène en capsules BP, kétoprofène en comprimés entérosolubles et kétoprofène en comprimés à libération prolongée

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins tels que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des caillots de sang, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque de présenter des problèmes au cœur est plus élevé si vous prenez KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR pendant de longues périodes, à des doses plus élevées ou si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque.
- Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ou avez déjà présenté une crise cardiaque, une douleur à la poitrine, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou du diabète.

Problèmes à l'estomac et à l'intestin (gastro-intestinaux) :

- KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des problèmes à l'estomac et à l'intestin comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous ou des perforations, un blocage ou de la douleur.

Grossesse :

- **NE** prenez **PAS** KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR **que** si votre professionnel de la santé vous le demande.
- Des médicaments comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des effets nocifs sur vous ou votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris votre volume de

liquide amniotique) s'il prescrit KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR pendant cette période.

- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez le devenir pendant votre traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR.

Pourquoi KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont-ils utilisés?

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont utilisés chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour :

- Traiter les signes et les symptômes des troubles de l'arthrite, tels que :
 - l'arthrose
 - la polyarthrite rhumatoïde
- traiter les crampes menstruelles (dysménorrhée primaire);
- aider à soulager la douleur légère à modérée :
 - causée par l'inflammation résultant d'entorses et de foulures,
 - après une intervention chirurgicale (y compris une intervention chirurgicale dentaire),
 - après l'accouchement (douleur post-partum).

Votre professionnel de la santé devrait d'abord envisager d'autres traitements si vous êtes plus à risque de présenter des problèmes au cœur, à l'estomac ou à l'intestin.

Comment KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR agissent-ils?

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR appartiennent à un groupe de médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS). Ces médicaments réduisent les substances chimiques produites par votre corps qui causent la douleur et l'enflure.

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne guérissent PAS votre maladie et ne l'empêchent pas d'empirer. Ils ne peuvent que traiter les symptômes et soulager la douleur ainsi que l'inflammation tant que vous continuez de les prendre.

Quels sont les ingrédients de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR?

Ingrédient médicinal : Kétoprofène

Ingrédients non médicinaux :

KETOPROFEN : Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, monohydrate de lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et vert FD&C n° 3. La capsule porte une inscription à l'encre rouge comestible.

KETOPROFEN-E : Citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dextrates, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, jaune soleil supra, méthylcellulose,

polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

KETOPROFEN SR : Acide stéarique, citrate d'éthyle, dextrates, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phtalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :

- KETOPROFEN : Capsule à 50 mg
- KETOPROFEN-E : Comprimé entérosoluble à 50 mg et à 100 mg
- KETOPROFEN SR : Comprimé à libération prolongée à 200 mg

Ne pas utiliser KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR si :

- vous avez subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez en subir un;
- vous avez une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- vous avez un saignement dans le cerveau ou d'autres troubles de saignement;
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard);
- vous allaitez (ou avez l'intention d'allaiter);
- vous êtes allergique au kétoprofène ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant;
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes dans votre nez, d'enflure des sinus ou de symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS;
- vous présentez des ulcères gastriques ou intestinaux actifs;
- vous avez un saignement actif dans l'estomac ou l'intestin;
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- vous avez une maladie hépatique (active ou grave);
- vous avez une maladie rénale (modérée, grave ou qui s'aggrave);
- vous présentez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous avez moins de 12 ans;
- vous avez une intolérance au lactose.

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'hypertension, de diabète ou avez un taux de cholestérol élevé;
- vous avez ou avez eu des crises cardiaques, des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque;
- vous avez une mauvaise circulation du sang aux extrémités (comme les mains et les pieds);
- vous fumez ou avez déjà fumé;

- vous consommez beaucoup d'alcool;
- vous avez une infection à l'estomac;
- vous avez des problèmes du foie ou des reins, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté;
- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin (intestin grêle ou gros intestin);
- vous avez d'autres problèmes de saignements ou relatifs au sang;
- vous êtes atteint d'asthme;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous devenez enceinte pendant que vous prenez KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR;
- vous souffrez de problèmes du système immunitaire.
- vous prenez d'autres AINS, y compris de l'AAS à faible dose ou de l'aspirine;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel.

Autres mises en garde à connaître

Effets secondaires graves : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- **Problèmes de sang et de saignement :**
 - KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des problèmes de sang, des saignements et des saignements prolongés.
 - Prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - anticoagulants (préviennent la formation de caillots de sang),
 - corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, les réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles énumérées ci-dessous ont été signalées avec certains AINS, comme KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements relatifs à votre peau pendant et après le traitement.

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration; ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Examens et tests : Vous effectuerez des visites régulières chez votre professionnel de la santé pendant le traitement par KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR pour surveiller votre état de santé. Celui-ci :

- vérifiera votre tension artérielle;
- examinera vos yeux, car KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer une vision trouble ou réduite;
- effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Intervention chirurgicale : Faites savoir que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Conduite et utilisation de machines : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent causer des problèmes aux yeux ou au système nerveux, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, une vision trouble, la tête qui tourne ou des étourdissements (vertiges), des problèmes auditifs ou de la dépression. Faites preuve de prudence en conduisant ou en prenant part à des activités qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère après avoir pris KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.

Fertilité chez les femmes : KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR peuvent nuire à votre fertilité, ce qui signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Si vous avez de la difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être cesser de prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Adultes (65 ans et plus) : Les effets secondaires, comme les problèmes gastro-intestinaux, peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer par une dose plus faible de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR :

- l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS utilisés pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation comme
 - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam, le naproxène;

- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) tels que le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, tels que l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol;
- les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel;
- les médicaments utilisés pour réduire les volumes de liquide supplémentaires (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide;
- les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes), comme la prednisone, utilisés pour traiter l'inflammation;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme les sulfamides;
- les médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'un organe transplanté, comme la cyclosporine et le tacrolimus;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- les médicaments utilisés pour traiter différents cancers, comme le méthotrexate;
- la mifépristone, utilisée pour les avortements. Il ne faut pas prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR sur une période de 8 à 12 jours après la prise de mifépristone;
- le probénécide, utilisé pour traiter la goutte;
- la phénytoïne, utilisée pour traiter les crises convulsives;
- l'alcool.

Comment prendre KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR :

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Celui-ci devrait recommander la plus faible dose possible pour votre traitement, pendant la plus courte période nécessaire.
- Si vous prenez ce médicament pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre professionnel de la santé. Il vérifiera si ce médicament vous convient et s'il vous occasionne des effets secondaires.
- **Ce médicament vous a été prescrit tout spécialement. N'en donnez PAS à une autre personne. Un tel partage pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**

KETOPROFEN :

- Prendre immédiatement après un repas ou avec des aliments pour éviter les troubles à l'estomac.

KETOPROFEN-E, KETOPROFEN SR :

- Prenez le médicament une à deux heures avant les repas ou au moins deux heures après les repas.
- Avalez vos comprimés entiers. Ne les brisez pas, ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

Posologie habituelle :

KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR :

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

- Votre professionnel de la santé décidera de la posologie qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose, interrompre votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire dans les cas suivants :
 - vous présentez des effets secondaires graves;
 - votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Toutefois, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose omise. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR?

Les effets secondaires possibles de KETOPROFEN, KETOPROFEN-E et KETOPROFEN SR ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

- nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences;
- perte d'appétit;
- trouble du goût, soif, bouche sèche;
- lésions/enflures dans la bouche;
- prise de poids;

- trouble de l'alimentation;
- maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère;
- sensation de brûlure/de picotement/d'engourdissements;
- confusion, dépression, anxiété, tension;
- problèmes d'audition;
- bleus, éruption cutanée, enflure, urticaire ou démangeaisons;
- perte de cheveux;
- augmentation de la transpiration;
- raideur du cou;
- douleur musculaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (saignements, blocage, trous, ulcères ou inflammation dans le tractus gastro-intestinal) : sang dans le vomi ou les selles, selles noires ou goudronneuses, étourdissements, maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
FRÉQUENT			
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur à la poitrine	✓		

PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur ou oppression à la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur du cou, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience		✓	
Problèmes de sang (faible taux de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice physique			✓

Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner plus fréquemment, douleur dans la région pelvienne ou au bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble qui peut contenir du sang, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide		✓	
Troubles/problèmes rénaux (y compris insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention d'eau), perte d'appétit, changements de l'état mental (somnolence, confusion, coma)		✓	
Problèmes de foie (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	

Problèmes pulmonaires, asthme : essoufflement accru; respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression à la poitrine, rythme cardiaque irrégulier			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, à la mâchoire, au bras gauche ou dans le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement, possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			✓
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudains du visage, du bras ou de la jambe (en particulier d'un côté du corps), maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, perte d'équilibre			✓
Acouphènes (problèmes auditifs) : tintements, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles, perte d'audition		✓	

Vertiges (sensation intense de tête qui tourne, étourdissements, sensation de tête légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre; éruptions cutanées graves; enflure des glandes lymphatiques; symptômes pseudogrippaux; ampoules et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps; enflure du visage ou des jambes; jaunissement de la peau ou du blanc des yeux; essoufflement; toux sèche; douleur ou malaise à la poitrine; sensation de soif; miction (action d'uriner) moins fréquente; moins d'urine ou urine foncée; urticaire; rougeur de la peau ou sécheresse de la peau accompagnée de démangeaisons; taches violettes ou rouges sur la peau			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Demandez à votre professionnel de la santé comment éliminer les médicaments que vous ne prenez plus. Ne jetez pas le médicament dans les ordures ménagères.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur KETOPROFEN, KETOPROFEN-E ou KETOPROFEN SR :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament pour le patient ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir le dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients » en consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr>) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA PHARMA INC.

Dernière révision : 10 mai 2022