

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

pms-KETOPROFEN

(Suppositoires de kétoprofène)

50mg et 100 mg

ANTI-INFLAMMATOIRE, ANALGÉSIQUE, NON-STÉROÏDIEN

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Suite 100
Montréal Québec
H4P 2T4
www.pharmascience.com

Date de révision
8 juin, 2010

No. de contrôle de la soumission: 139180

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

pms-KETOPROFEN

50mg et 100 mg
(Suppositoires de kétoprofène)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire, analgésique, non-stéroïdien.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les études pharmacologiques menées chez l'animal ont montré que le kétoprofène est un AINS doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. L'action anti-inflammatoire n'est pas médiée par l'axe hypophysosurrénalien.

Son efficacité thérapeutique a été démontrée par une réduction de l'enflure et de la douleur articulaires, et de la durée de la raideur matinale, par une force de préhension accrue et une amélioration de la capacité fonctionnelle. Ce médicament est aussi efficace pour le soulagement des douleurs post-partum et post-opératoires.

Comme d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, le kétoprofène est un inhibiteur de synthèse de la prostaglandine. Sa force atteint plus de 8 fois la force de l'indométhacine.

Le kétoprofène à 200 mg par jour s'est révélé comparable au naproxène dosé à 750 mg par jour pour le traitement efficace de l'arthrite rhumatoïde. À 300 mg par jour, le kétoprofène est comparable au phénylbutazone dosé à 600 mg par jour. Il est comparable au piroprofène dans le traitement efficace de l'ostéo-arthrite, de la spondylite ankylosante, le rhumatisme articulaire et la névralgie radiculaire. Les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du kétoprofène sont supérieures à celle de l'ibuprofène. La propriété de ce médicament est aussi démontrée contre le placebo.

Les études cliniques menées chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré que l'activité antiarthritique du kétoprofène à 200 mg/jour était similaire 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. Le kétoprofène dosé à 150 mg par jour peut causer d'importante perte comparé au naproxène 500 mg par jour.

PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, le kétoprofène est rapidement et presque complètement absorbé du tractus gastro-intestinal. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints en 0,5 à 2 heures après l'administration des capsules.

Le niveau plasmatique peut varier de patient en patient et peut être assez haut et ceux allant de 9 à 21.3 µg/mL. Ces niveaux, par contre, diminuent rapidement de 2 à 3 demi-vies.

Les études pharmacocinétiques chez les enfants et les personnes âgées ont démontrées une similitude au niveau du T_{max} et ceux pour les deux groupes. Le temps de demi-vie et le ASC_i , par contre, ont augmenté de manières significatives chez les personnes âgées, ce qui suggère que la glucuroconjugaison du kétoprofène diminue avec l'âge.

La biotransformation du kétoprofène se caractérise par deux réactions principales : l'hydroxylation et la conjugaison, cette dernière étant la principale voie métabolique chez l'homme. Le médicament se lie à 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à la fraction de l'albumine. Les métabolites et le médicament sous forme inchangée sont éliminés principalement par l'urine. L'excrétion fécale du médicament est négligeable.

L'excrétion urinaire du kétoprofène dans les 24 heures suivant l'administration rectale varie de 30 à 70 % et même parfois jusqu'à 100 %. Le taux de l'excrétion urinaire du kétoprofène est fortement corrélé de la disparition du médicament contenue dans le plasma. L'administration répétitive du médicament chez les animaux et les humains ne cause aucune induction sur les enzymes du foie.

La clairance systémique du kétoprofène est diminuée chez les personnes âgées et les patients ayant une fonction hépatique réduite comme une insuffisance rénale. Dans une étude comparative entre les personnes âgées et de jeunes patients, la clairance du kétoprofène fut diminuée chez les personnes âgées ce qui suggère une dégradation lente du métabolisme du médicament.

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Les études pharmacocinétiques des suppositoires de kétoprofène après la prise de la dose chez des humains sains démontrent que la concentration maximale (C_{max}) du kétoprofène dans le plasma varie de 6.7 à 7.4 mcg/mL. Le T_{max} est compris entre 0.97 et 1.1h et le $AUC_i 0 \rightarrow \infty$ est compris entre 13.4 et 17.6 mcg·h/mL.

Les suppositoires de pms-KETOPROFEN dans une étude comparative de biodisponibilité de deux différents utilisant deux formulations de suppositoires et démontrent des résultats similaires qui sont résumés dans le tableau suivant :

RESUMÉ entre les suppositoires pms-KETOPROFEN de 100 mg versus les suppositoires ORUDIS^{MD} de 100 mg :

Paramètre	Moyennes		Ratio
	Test	Référence	
ASC _t (µg·hr/mL)	G.M.= 17,98 A.M. = 18,95 C.V. = 26,4%	M.G. = 19,42 M.A. = 21,03 C.V. = 28,9%	92,6%
ASC _∞ (µg·hr/mL)	G.M. = 19,59 A.M. = 19,95 C.V. = 19,6%	M.G. = 21,91 M.A. = 22,38 C.V. = 21,7%	89,4%
C _{max} (µg/mL)	G.M. = 7,20 A.M. = 8,02 C.V. = 30,0%	M.G. = 6,21 M.A. = 7,03 C.V. = 30,4%	116,0%
T _{max} (heures)	A.M. = 1,18 S.D. = 2,31	M.A. = 1,38 S.D. = 0,66	-
T ¹ / _{2el} (heures)	A.M. = 2,12 S.D. = 0,48	M.A. = 2,48 S.D. = 1,73	-

M.G. = Moyenne géométrique

M.A. = Moyenne arithmétique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

pms-KETOPROFEN est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrose.

CONTRE-INDICATIONS

pms-KETOPROFEN est contre-indiqué chez les patients présentant des ulcères gastroduodénaux actifs ou des maladies inflammatoires actives du tractus gastro-intestinal. Les suppositoires ne devraient pas être utilisés chez des patients ayant des lésions inflammatoires au niveau du rectum ou de l'anus ou chez les patients ayant un historique de saignement au niveau du rectum ou de l'anus.

Hypersensibilité avérée ou soupçonnée au médicament. pms-KETOPROFEN ne doit pas être utilisé chez les patients dont les crises d'asthme aiguës, les réactions urticariennes, la rhinite ou les autres manifestations allergiques sont précipitées par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels sujets.

MISES EN GARDE

Des ulcérations gastroduodénales, des perforations et des saignements digestifs, parfois graves et occasionnellement mortels, ont été rapportés pendant le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris le kétoprofène. 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 le kétoprofène des nouveaux cas d'ulcères gastroduodénaux continuent d'apparaître à un taux supérieur à 1 % par an.

Utilisation pendant la grossesse: L'innocuité de pms-KETOPROFEN administré aux femmes enceintes n'a pas été déterminée; son emploi n'est donc pas recommandé dans ce contexte. Les rates gravides qui ont reçu du kétoprofène à 6 et 9 mg/kg/jour *p.o.* à partir du jour 15 de gestation ont affiché une dystocie; le taux de mortalité était plus élevé chez leurs petits.

Allaitement: L'innocuité de pms-KETOPROFEN administré aux femmes qui allaitent n'a pas été déterminée; son emploi n'est donc pas recommandé dans ce contexte.

Pédiatrie: Les conditions d'utilisation sûres et efficaces de pms-KETOPROFEN chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies, et le médicament n'est donc pas recommandé pour ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

pms-KETOPROFEN devrait être pris avec précaution et avec une supervision minutieuse chez les patients avec un historique de diverticulose, maladies inflammatoires gastro-intestinal or des ulcérations. Les suppositoires de pms-KETOPROFEN peuvent causer une toxicité gastro-intestinale supérieure, incluant des hémorragies.

Aucune donnée ne prouve avec certitude que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides pourra prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par pms-KETOPROFEN si de telles réactions apparaissent.

pms-KETOPROFEN devrait être pris avec précautions chez les patients ayant une pathologie anale ou rectale.

Les suppositoires de pms-KETOPROFEN comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens entraînent des états de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et occasionnellement de syndrome néphrotique. Les patients les plus à risque de cette réaction sont ceux présentant une dysfonction rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les sujets âgés. Pendant le traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement les tests de la fonction hépatique.

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 pms-KETOPROFEN sont à prévoir, et il faut surveiller de près les patients.

Un patient présentant des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou chez qui une anomalie des tests de la fonction hépatique est survenue, doit être évaluée à la recherche de signes de réaction hépatique plus grave pendant le traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves, y compris la jaunisse et des cas d'hépatite mortelle ont été rapportées avec pms-KETOPROFEN.

Les données de sécurité du kétoprofène chez les patients atteints de maladies hépatiques n'ont pas encore été établies.

Chez les personnes âgées, fragiles et affaiblies, spécifiquement chez les femmes, le risque de réactions indésirables est plus élevé et la tolérance des effets secondaires gastro-intestinaux est faible avec la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Il est suggère de prendre une dose initiale de pms-KETOPROFENE plus faible que la dose usuelle et doit être augmentée seulement si les symptômes sont contrôlés. Les patients doivent être surveillés attentivement.

L'anémie est souvent observée dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, elle est parfois aggravée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent produire une rétention aqueuse ou un saignement digestif mineur chez certains patients. Par conséquent, il faut mesurer fréquemment les taux d'hémoglobine des patients qui doivent suivre un traitement à long terme.

La rétention aqueuse et l'œdème ont été observés des patients traités par le kétoprofène. Par conséquent, comme c'est le cas de nombreux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut tenir compte du risque de déclenchement d'une insuffisance cardiaque congestive chez les sujets âgés ou ceux atteints d'une dysfonction cardiaque. pms-KETOPROFEN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou d'autres affections prédisposant à la rétention aqueuse. Il faut surveiller périodiquement les électrolytes sériques pendant le traitement à long terme, notamment chez les patients à risque.

Des cas de vision trouble et/ou moindre ont été rapportés pendant la prise de kétoprofène et d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, il faut interrompre le traitement par pms-KETOPROFEN et effectuer un examen ophtalmologique. L'examen ophtalmologique doit être effectué à des intervalles périodiques chez tout patient prenant ce médicament à long terme.

A cause de ces propriétés analgésiques et antipyrétiques, le kétoprofène peut masquer des signes d'infections. Chez les patients traités avec le pms-KETOPROFEN, les effets peuvent affecter le diagnostic et le traitement de l'infection devrait être pris en compte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants oraux : Il a été montré que le kétoprofène diminuait l'agrégation plaquettaire; il peut prolonger le temps de saignement d'environ trois à quatre minutes par rapport aux valeurs de base. Cependant, une étude menée auprès de 20 patients traités par la warfarine et recevant simultanément du kétoprofène n'a pas permis de démontrer l'accentuation de l'effet anticoagulant.

Néanmoins, une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque pms-KETOPROFEN est administré en concomitance avec des anticoagulants.

Méthotrexate : L'administration concomitante de kétoprofène 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. Cela peut s'appliquer à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. On n'a pas noté d'anomalies de la cinétique du méthotrexate ni de signes de toxicité lorsque le kétoprofène a été administré au moins 12 heures après l'administration d'une perfusion de méthotrexate à dose élevée. pms-KETOPROFEN ne doit pas être utilisé chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate. Il faut garder à l'esprit le risque de toxicité grave lorsqu'on prescrit le kétoprofène et une faible dose de méthotrexate en concomitance. pms-KETOPROFEN ne doit pas être administré dans les 12 heures suivant une perfusion de méthotrexate.

Probénécide : 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. Il n'est pas recommandé de prendre KETOPROFEN en association avec le probénécide.

La biodisponibilité du kétoprofène n'est pas affectée par l'administration concomitante d'un antiacide. Aucune interaction cliniquement significative n'a pu être détectée entre la prise du kétoprofène et de la digoxine.

Acide acétylsalicylique : L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS) a diminué la liaison du kétoprofène aux protéines et augmenté sa clairance plasmatique.

Le kétoprofène n'altère pas avec l'absorption ni la disposition du salicylate. Les propriétés pharmacocinétiques de l'interaction avec l'Aspirine et le kétoprofène sont complexes et imprévisibles; pour ceux, l'administration concomitante du pms-KETOPROFEN et de l'Aspirine n'est pas recommandée.

Sucralfate : Le sucralfate est utilisé pour le soulagement des symptômes gastro-intestinaux associés avec la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et ainsi est utilisé spécifiquement pour cette raison. L'administration du sucralfate avant la prise du kétoprofène diminue la concentration optimale du kétoprofène. Par contre, il n'y a aucun effet dans l'absorption du médicament.

Médicament à forts pouvoirs de liaisons : Le kétoprofène se lie en grande partie (99 %) aux protéines, à l'albumine sérique humaine, et peut agir par compétition avec des médicaments comme les sulfonamides, les hypoglycémisants oraux, la phénytoïne ou le lithium en occupant les sites des récepteurs. Malgré l'absence d'interactions significatives documentées, les patients suivant un tel traitement d'association doivent être surveillés. Le kétoprofène n'a pas d'influence définie sur la chimie ou la concentration spécifique des constituants du sang.

Diurétiques : L'hydrochlorothiazide administré en concomitance avec le kétoprofène entraîne une réduction du taux de clairance urinaire du potassium et du chlorure comparativement à la prise d'hydrochlorothiazide seul. 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.

Lithium : Il a été rapporté que les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentaient les taux plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de lithium lorsqu'il est administré avec le kétoprofène.

Analyses 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 spécifiques.

Le kétoprofène diminue l'adhésion et l'agrégation plaquettaires. Par conséquent, il peut prolonger les temps de saignement d'environ trois à quatre minutes par rapport aux valeurs de base. On n'a noté aucun changement significatif pour ce qui est de la numération plaquettaire, du temps de prothrombine, du temps de céphaline ou du temps de thrombine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Gastro-intestinal

Dans des études cliniques, les effets gastro-intestinaux ont été le plus observés comme effets indésirables. Les ulcérations et les saignements gastro-intestinaux ont été les plus importants. D'autres effets indésirables tels que des douleurs gastro-intestinales, vomissement, nausées, constipation, dyspepsie, diarrhée, anorexie, indigestion et flatulences, méléna, hématurie ainsi que des stomatites ont été observés.

Une incidence plus faible sur la région gastro-intestinale supérieure a été observée avec l'administration rectale du kétoprofène. Une incidence pour les ulcérations, par contre, était similaire qu'avec les différentes administrations du kétoprofène.

Système nerveux central: Les effets indésirables sont proches des effets gastro-intestinaux qui incluent céphalées, fatigue, étourdissements, tension, anxiété, dépression, somnolence, impuissance, vertiges, migraines, paresthésie.

Dermatologique: éruption cutanée, prurit, rougeur, sueur excessive, alopécie, éruption bulleuse, dermatite exfoliante, photosensibilité, éruption prurigineuse, réaction urticarienne, onycholyse ont été observés.

Allergies: Œdème de Quincke, asthme, bronchospasme menaçant le pronostic vital, anaphylaxie.

Cardiovasculaire : œdème périphérique, palpitations, insuffisance cardiaque congestive, hypertension.

Hépatique : dysfonction hépatique, jaunisse.

Hématologique : hypocoagulabilité, agranulocytose, anémie, hémolyse, purpura, thrombocytopenie.

Auditifs: acouphènes et troubles de l'audition.

Bouche : ulcères buccaux, douleurs à la langue, douleurs des gencives, inflammation de la bouche et de la gencive et altération du goût.

Yeux : Perturbation visuelle, conjonctive et conjonctive sèche.

Rénal : néphrite interstitielle, hématurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.

Analyse 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Vomissement et somnolence

Traitement

Administrer un lavage gastrique ou induire une émèse et traiter les symptômes : compenser la déshydratation, surveiller l'excrétion urinaire et corriger l'acidose, le cas échéant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes:

Rectal

Les suppositoires de pms-KETOPROFEN offre une voie alternative d'administration pour les patients qui le préfèrent. Insérer un suppositoire le matin et le soir ou prendre un suppositoire au coucher au besoin en divisant la dose orale.

La dose totale des suppositoires de pms-KETOPROFEN et les capsules ou les comprimés de kétoprofène ne devrait dépasser 200 mg par jour. Lorsque la réponse du patient le justifie, la dose peut être diminuée au niveau d'efficacité minimum.

Pour des cas importants, lors d'une poussée active d'une arthrite rhumatoïde ou lorsqu'une réponse satisfaisante n'est pas obtenue avec une dose faible, une dose plus élevée que 200 mg peut être utilisée, mais ne devrait pas dépasser 300 mg par jour.

Pédiatrie:

pms-KETOPROFEN n'est pas indiqué pour les enfants de moins de 12 ans, car l'expérience clinique concernant ce groupe d'âge est insuffisante.

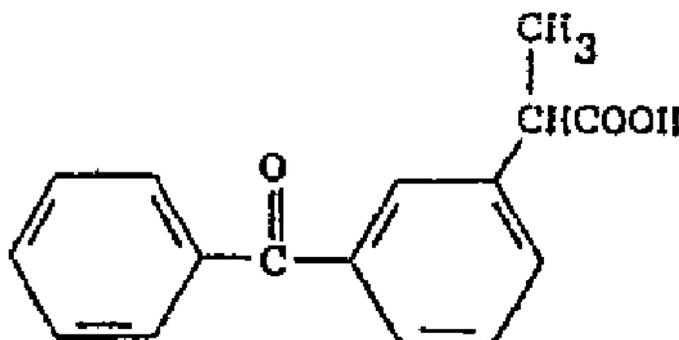
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Kétoprofène

Nom chimique: acide m-benzoylhydratropique

Formule structurale:



Formule moléculaire: C₁₆H₁₄O₃

Poids moléculaire : 254.3

Description:

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.

COMPOSITION:

Chaque suppositoire de pms-KETOPROFEN de 100 mg contient 100 mg de kétoprofène B.P. ainsi que 2700 mg de triglycérides comme ingrédient non médicinal.

Chaque suppositoire de pms-KETOPROFEN de 50 mg contient 50 mg de kétoprofène B.P. ainsi que 1350 mg de triglycérides comme ingrédient non médicinal.

Recommandations sur la stabilité et l'entreposage:

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATIONS DES FORMES POSOLOGIQUES

Les suppositoires de pms-KETOPROFENE sont disponibles comme étant des suppositoires blancs, emballés individuellement dans du PVC/PE et contenant 50 mg ou 100 mg de kétoprofène. Chaque boîte contient 10 ou 30 suppositoires.

INFORMATION FOR THE CONSUMER

Le kétoprofène, qui vous a été prescrit par votre médecin, appartient à l'un des grands groupes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); il est utilisé pour traiter les symptômes de certains types d'arthrite. Il aide à soulager la douleur articulaire, l'enflure, la raideur et la fièvre en diminuant la production de certaines substances (les prostaglandines) et en contribuant à maîtriser l'inflammation et d'autres réactions de l'organisme.

Prenez KETOPROFEN uniquement de la manière recommandée par votre médecin. N'en prenez pas plus, n'en prenez pas plus souvent, et ne le prenez pas pendant plus longtemps que la durée prescrite par votre médecin.

Assurez-vous de prendre pms-KETOPROFEN régulièrement de la manière prescrite. Dans certains types d'arthrite, jusqu'à deux semaines pourraient devoir s'écouler avant de ressentir tous les effets de ce médicament. Durant le traitement, votre médecin pourrait décider d'ajuster la posologie en fonction de votre réponse à ce médicament.

Prenez le médicament immédiatement après un repas ou avec des aliments pour diminuer le risque de trouble à l'estomac. En cas de trouble à l'estomac (indigestion, nausée, vomissements, douleur à l'estomac ou diarrhée), ou si celui-ci persiste, consultez votre médecin.

Chez l'adulte, administrer un suppositoire le matin et le soir ou un suppositoire au coucher supplémentaire si nécessaire avec une dose divisée orale. La quantité totale des suppositoires de pms-KETOPROFEN ainsi que la prise de capsules ou comprimés de kétoprofène ne devrait pas dépassée 200 mg par jour. Lorsque la réponse du patient le justifie, la dose peut être diminuée au niveau d'efficacité minimum.

Pour des cas importants, lors d'une poussée active d'une arthrite rhumatoïde ou lorsqu'une réponse satisfaisante n'est pas obtenue avec une dose faible, une dose plus élevée que 200 mg peut être utilisée, mais ne devrait pas dépasser 300 mg par jour.

La prise de pms-KETOPROFEN n'est pas indiquée chez les enfants de 12 ans et moins ou chez ceux souffrant d'insuffisance clinique de ce groupe de patients.

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique), de composés contenant de l'AAS ou d'autres médicaments utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrite pendant le traitement par pms-KETOPROFEN, sauf si votre médecin vous l'a prescrit.

Si on vous a prescrit ce médicament sur une longue période, votre médecin vérifiera votre état de santé pendant des visites régulières afin d'évaluer votre progrès et vérifier que ce médicament ne vous cause pas d'effets indésirables.

En plus de ses effets bénéfiques, pms-KETOPROFEN, comme les autres AINS, peut causer certaines réactions indésirables.

Les personnes âgées, les sujets de santé fragile ou les patients incapables semblent parfois présenter des effets secondaires plus fréquents ou plus graves. Bien que tous ces effets secondaires ne soient pas courants, lorsqu'ils surviennent, ils requièrent une consultation médicale. Consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets suivants :

- Selles noires ou goudronneuses;
- Essoufflements, respiration sifflante ou tout trouble de la respiration ou oppression à la poitrine;
- Éruption cutanée, enflure, urticaire ou démangeaison;
- Indigestion, nausée, vomissements, douleur à l'estomac ou diarrhée;
- Coloration jaune de la peau ou des yeux, avec ou sans fatigue;
- Tout changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (urine foncée, rouge ou brune);
- Enflure des pieds ou des jambes;
- vision trouble ou tout trouble de la vision;
- Confusion mentale, dépression, étourdissements, sensation de tête légère; problèmes d'audition.

SOUVENEZ-VOUS TOUJOURS :

- Avant de prendre ce médicament, faites savoir à votre médecin ou à votre pharmacien si :
- Vous êtes allergique à pms-KETOPROFEN ou à d'autres médicaments apparentés du groupe des AINS comme l'acide acétylsalicylique, le diclofénac, le diflunisal, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométhacine, l'acide méfénamique, le piroxicam, le sulindac, l'acide tiaprofénique ou la tolmétine;
- Vous avez des antécédents de trouble à l'estomac, d'ulcères ou de maladies du foie ou des reins;

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant le traitement par ce médicament;
- Vous allaitez;
- Vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre);
- Vous avez un autre problème médical.
- Pendant le traitement par ce médicament :
 - Faites savoir à tout autre médecin, dentiste ou pharmacien que vous prenez ce médicament;
 - Faites preuve de prudence si vous devez conduire ou participer à des activités qui requièrent de la vigilance, si vous présentez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après la prise de ce médicament;
 - Faites savoir à votre médecin si vous n'obtenez pas de soulagement ou si d'autres problèmes apparaissent.
 - Signalez toute réaction indésirable à votre médecin. Cela est très important, car cela facilitera la détection rapide et la prévention de complications possibles.
- Il est essentiel que vous consultiez régulièrement votre médecin.
- Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

PHARMACOLOGIE

Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire puissante du kétoprofène est démontrée par l'utilisation des tests suivants :

<i>Test</i>	<i>DE₅₀</i> <i>mg/Kg</i>	<i>Voie</i> <i>d'administration</i>
Carragénine qui cause un abcès (Rat)	1,0-1,4	orale
Carragénine qui cause un abcès (Rat)	0,4	sous-cutanée
Carragénine qui cause un œdème (Rat)	9,0	orale

U.V. qui cause un érythème (Cochon d'Inde)	6,0-7,5	orale
Sac granuleux de Seyl's (Rat)	12	orale
Granulome qui cause un implant (Rat)	15	orale

Activité analgésique

L'effet analgésique du kétoprofène est démontré chez la souris en testant le médicament avec des douleurs viscérales causée par le phénylbenzoquinone. La DE₅₀ était de 2.3 mg/kg à 5.5 mg/kg par voie orale et de 1.4 mg/kg par voie sous-cutanée.

Chez le rat, la DE₅₀ était de 2.4 mg/kg par voie orale lorsque le kétoprofène fut teste contre la douleur du a la pression appliquée sur une patte enflammée. La DE₅₀ du médicament lorsque testée pour une douleur viscérale induite par la bradykinine chez la souris était de 6.2 mg/kg par voie orale.

Activité antipyrétique

Chez les rats duquel une hyperthermie fut causée par la levure de bière, la DE₅₀ du kétoprofène était de 0.66 mg/kg. L'hyperthermie causée par l'injection du vaccin antigoccal chez le lapin, l'effet antipyrétique du ketoprofen fut exposée à une de 1 mg/kg par voie sous-cutanée.

Activité antibradykinine

L'activité antibradykinine du kétoprofène fut démontrée chez le cochon d'Inde dans lequel des bronchospasmes ont été induits par l'injection intraveineuse du bradykinine et chez la souris duquel une douleur viscérale a été induite par l'injection intrapéritonéale du bradykinine. La DE₅₀ respective était de 0.025 mg/kg pour la voie intraveineuse et 6.2 mg/kg par voie orale.

Inhibition de la synthèse des prostaglandines

Dans le poumon isolé de cobaye, le kétoprofène a eu un effet inhibiteur marqué sur la biosynthèse des prostaglandines avec l'acide arachidonique comme substrat. Dans ce système, la DE₅₀ du kétoprofène était de 0,002 mg/L.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Le kétoprofène inhibe l'agrégation plaquettaire *in vitro* de manière liée à la dose lorsque l'inducteur de l'agrégation plaquettaire est le collagène, l'ADP ou l'adrénaline.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ pour le kétoprofène chez différentes espèces animale est représentée de manière suivante :

ESPÈCES ANIMALES	ORALE	I.V.	S.C.
Souris	360 mg/kg	500 mg/kg	550 mg/kg
Rat	160 mg/kg	--	100 mg/kg
Cochon d'Inde	1300 mg/kg (approx.)	450 mg/kg (approx.)	--
Lapin	145 mg/kg	--	--
	Plus		
Chien	2000 mg/Kg	--	--

TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE

Rat

Le kétoprofène a été administré par voie orale à des rats, à raison de 2, 6 et 18 mg/kg pendant un mois, de 6 mg/kg pendant trois mois et de 4,5 à 12,5 mg/kg/jour pendant 18 mois. Le médicament a bien été toléré dans le tractus gastro-intestinal excepté pour de l'ulcération mineure à 18 mg/kg.

Chiens

Chez le chien, des doses orales quotidiennes de 2, 6 et 18 mg/kg ont été administrées pendant 1 mois et de 3 mg/kg, pendant trois mois. À raison de 3, mg/kg pendant 3 mois, le kétoprofène a produit des dommages digestifs mineurs, spécifiquement gastrique tel que de petites ulcérations ou des ulcérations montrant des signes de guérison. A 18 mg/kg pendant 18 mois, on a noté des ulcérations importantes.

Singes

Le kétoprofène a été administré à des doses orales de 9 mg/kg pendant un an. Le médicament fut bien toléré dans le tractus gastro-intestinal avec des doses de 9 mg/kg par voie orale. Pour la dose

de 27 mg/kg par voie orale, seulement 12 singes ont démontré des cicatrices au niveau du pylore ce qui suggère un ulcères guéri.

Activité ulcérogénique

Chez les rats à jeun, le kétoprofène pendant quatre jours a été comparable à l'indométhacine à 2 mg/kg par voie orale pour ce qui était de l'activité ulcérogène, mais peut causer la mort à des doses supérieures telles que 18 mg/kg par voie orale, qui est plus marquée par la prise de l'indométhacine que par la prise du kétoprofène.

Carcinogénicité

Il n'y a eu aucune évidence de carcinogénicité ou de mutagénicité du kétoprofène dans des essais sélectifs. Le médicament ne semble pas avoir d'effets sur les protéines ni sur la synthèse d'ADN ou la synthèse d'ARN.

Études sur la reproduction et la tératogénicité

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

Souris : 3, 6 et 9 mg/kg *par voie orale* des jours 5 à 15 de gestation.

Rats : 3, 6 et 9 mg/kg *par voie orale* des jours 5 à 15 de gestation.

Lapins : 2, 3, 4, 6 et 12 mg/kg *par voie orale* 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 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. La toxicité maternelle fut augmentée et les effets dystociques ont été observés chez des rates enceintes.

RÉFÉRENCES

1. Advenier, C., et al: Pharmacokinetics of Ketoprofen in the Elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 16:65-70
2. Arsenault, A., and Lussier, L.: Gastro-intestinal Microbleeding Under Acetylsalicylic Acid, Ketoprofen, and Placebo. *Rheumatol. and Rehab.* (Suppl), 1976, 1:87-93
3. Ayrolles, C., and Fournie, A.: Utilisation du Pirofène dans le Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde (P.R.). *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11(33):2487-2490
4. Brater, D.C., et al: Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Renal Function in Patients with Renal Insufficiency and in Cirrhotics. *Am. J. Kidney Dis.*, 1986, 8(5):351-355
5. Brazier, J.L., et al: Bioavailability of Ketoprofen in Man With and Without Concomitant Administration of Aluminum Phosphate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 19(4):305-307
6. Caillé, G., et al: Pharmacokinetic Characteristics of Ketoprofen Suppositories. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 1980, 1:195-201
7. Caillé, G., et al: Single Dose Pharmacokinetics of Ketoprofen, Indomethacin and Naproxen Taken Alone or with Sucralfate. *Biopharm. Drug Disposition* 1987, 8:173-183
8. Calin, A., et al: Double-blind, Multi-center Parallel Trial of Ketoprofen and Ibuprofen in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol*, 1977, 4(2):153-157.
9. Cathcart., B.J., et al: Studies on 2-(3-benzoylphenyl) Propionic Acid. (Orudis). *Ann. Rheum Dis.* 1973, 32:62-65
10. Crouzet, J.: Traitement des Rhumatismes Extra-Articulaires par le Pirofène. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11(33):2503-2505
11. Delbarre, F., et al: Pharmacokinetic study of Ketoprofen (19.583 R.P.) in Man Using the Tritiated Compound. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, Suppl. 14:45-32
12. Digby, J.W., and Wehner, S.: A Double-blind Cross-over Comparison of Orudis (Ketoprofen) and Indomethacin in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Int. Med. Res.*, 1976, 4:427-431
13. Dorfman, H., and De Seze, S.: Résultats d'un Essai Contrôlé du 19.583 R.D. dans la Pelvispondylite Rhumatismale (Acide: benzoyl-phenyl propionique). *Revue du Rhumatisme*, 1973, 40(6):447-450
14. Doury, P., and Pattin, S.: Traitement de la Spondylarthrite Ankylosante par la Kétoprofène. *Rheumatologie*, 1973, XXV, 10:381-384.
15. Famaey, J.P., and Colinet, E.: A Double-blind trial of Ketoprofen in the treatment of Osteoarthritis of the Hip. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, 5, Suppl. 14: 129-132

16. Fava, G., et al: Single Nightly Administration of Ketoprofen (Orudis) and Indomethacin Suppositories in the Management of osteoarthritis; A Double-blind Trial. *J. Int. Med. Res.*, 1977, 5:301-307.
17. Fossgreeni J., et al: Clinical Evaluation of Ketoprofen (19.583 R.P.) in Rheumatoid Arthritis; Double-blind Cross-over Comparison With Indomethacin. *Scand. J. Rheumatology* 1976, 5, Suppl. 14:93-98
18. Franchi, R., et al: Parenteral Administration of Ketoprofen in Osteoarthritis; A Double-blind Trial versus the N-Methyl-d-Glucamine salt of Indomethacin. *Scand. J. Rheumatology*, 1979, Suppl. 26:1-7
19. Goulton, J., and Baker, P.G.: Ketoprofen (Orudis) in the treatment of Inflammatory Arthritic Conditions: A Multi-center study in General Practice. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1980, 6(6):423-430
20. Griffin, A.J., et al: Ketoprofen: Double-blind Cross-over study with Indomethacin administered as a Combined Suppository/Capsule Regime in patients with Rheumatoid Arthritis; A Preliminary Report. *Rheursatol., Rehabil.*, 1978, Suppl:84-89
21. Guidet, M.: Apport du Pirprofène dans le Traitement Medical des Nevralgies Radiculaires. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11:2506-2510
22. Gyory, A.N., et al: Orudis in Management of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis of the Hip; Comparison With Indomethacin. *Br. Med. J.*, 1972, 4:398-400
23. Himendra, A., et al: Administration of Ketoprofen Suppositories for Out-Patient Post-Operative Analgesia. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1985, 9(7):436-441
24. Ishizaki, T., et al: Pharmacokinetics of Ketoprofen following Single Oral, Intramuscular and Rectal Doses and after Repeated Oral Administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18(5):407-414
25. Jelic-Ivanovic, Z., et al: Effects of some Anti-Inflammatory Drugs on 12 Blood Constituents; Protocol for the study of In Vivo effects of drugs. *Clin. Chem.*, 1985, 31(7):1141-1143
26. Julou, L. et al.: Ketoprofen (19.583 R.P.) (2-(3-benzoylphenyl)-p.roprionic acid)-Main Pharmacological Properties; Outline of Toxicological and Pharmacokinetic Data. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, Suppl. 14:33-44
27. Juluo, L. et al., Etude des proprrttes Pharinacologiques d'un nouvel Anti-Inflamatoire, l'acide (benzoyl-3 phenyl) -2 proprionique (19.583 R.P.) *J. Pharmacol. (Paris)*, 1971, 2, 3:259-286
28. Kantor, T.G.: Ketoprofen: A Review of its Pharmacologic and Clinical properties. *Pharmacotherapy*. 1986, 6(3):93-103

29. Kantor, T. et al: A Double-blind Parallel Comparison of Ketoprofen, Codeine, and Placebo in patients with Moderate to Severe Postpartum pain. *J. Clin. Pharmacol.*, 1984, 24:228-234
30. Letenneur, J., et al: Recherche d'une éventuelle potentialisation des Anticoagulants par le 19.583 R.P. *Vie Medicale*, 1974, 14:1797-1799
31. Lewellen, O.R.W., and Templeton, R.: The Pharmacokinetics of Ketoprofen in Man during and after Repeated Oral Dosing (50 mg q.i.d.). *Scand. J. Rheumatology*, 1976, Suppl. 14:53-62
32. Lussier, A., et al: A Double-blind Cross-over evaluation of Ketoprofen and Aspirin in Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatology*, 5, Suppl. 1976, 14:99-104
33. Magnusson, B., et al: A Comparative study of Gastrointestinal Bleeding during administration of Ketoprofen and Naproxen. *Scand. J. Rheumatology*, 1977, 6:62-64
34. Mason, J., and Bolton, M.S.: A General Practice assessment of Alrheumat (Ketoprofen) in the treatment of Rheumatic Conditions. *Br. J. Clin. Pract.*, 1977, 31(9):127-134
35. Mathies, H.: Clinical Studies with Ketoprofen in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Rehabil.*, 1979, Suppl:114-115
36. Meyer, W.: Combined Oral and Rectal Administration of Ketoprofen. *Rheumatol. Rehabil.*, 1979, Suppl: 116-120
37. Migne, J. et al: Etude Comparee de L'activite Anti-Agregante Plaquettaire de plusieurs Anti-Inflammatoires. *Therapie* 1973, 28:861-876
38. Mills, S.B., et al: Double-blind Cross-over study of Ketoprofen and Ibuprofen in management of Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.*, 1973, 4:82-84
39. O'Brien, W.M., and Grunwaldt, E.: Ketoprofen in the treatment of Rheumatoid Arthritis; Double-blind, Cross-over Placebo comparison. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, 5, Suppl. 14:105-110
40. Peltola, P.: A Double-blind Cross-over study of Ketoprofen and Phenylbutazone in Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, 5, Suppl. 14: 111-113
41. Peyron, J., and Doury, P: Etude Comparative du Pirofène et du Kétoprofène dans le traitement de la Coxarthrose et de la Gonarthrose. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11:2497-2499
42. Populaire, P. et al: Comportement Biologique: Taux Seriques, Excrétion, et Biotransformation de l'acide (benzoyl-3-phenyl)-2-propionique au Kétoprofène chez l'homme. *Anneles Pharm. Franc.*, 1973, 31(12):73-749
43. Rahbeck, I.: Gastroscopic evaluation of the effect of a New Anti-Rheumatic Compound, Ketoprofen (19.583 R.P.) on the Human Gastric mucosa. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, 5, Suppl. 14:63-72

44. Ranlov, P.3., et al: Faecal Blood loss during administration of Acetylsalicylic Acid, Ketoprofen and two new Ketoprofen Sustained-Release compounds. *Scand. J. Rheumatology* 1983, 12(3):28-0-284
45. Renier, J.C., et al: Spondylarthryte Ankylosante; Essai Comparatif de deux Anti-Inflammatoires Non Steroldiens, le Pirprofene et la Ketoprofene. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11(33):2494-2496
46. Russell, A.S., and Labelle J.L.: A Double-blind Cross-over study of Ketoprofen Enteric-Coated and Ketoprofen Non-Enteric Coated Tablets in patients with Ankylosing Spondylitis, Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Curr. Ther. Res.*, 1983, 33:185-191
47. Russell, A.S., and Le Morvan, P.: Double-blind comparison between Ketoprofen capsules four times daily and Enteric-Coated tablets twice daily in patients with Osteoarthritis. *Curr. Ther. Res.*, 1985, 38(4):599-605
48. Saxena, R.P., and Saxena, U.: A Comparative trial of Ketoprofen and Ibuprofen in patients with Rheumatic Disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1978, 5(6):484-488
49. Stafanger, G., et al: Pharamacokinetics of Ketoprofen in patients with Chronic Renal Failure. *Scared. J. Rheumatol*, 1981, 10:189-192
50. Sunshine, A., et al: A Double-blind, Parallel comparison of Ketoprofen, Aspirin, and Placebo in Patients with Postpartum pain. *J. Clin. Pharmacol.* 1986, 26(8):706-711
51. Thyss, A., et al: Drug Interactions; Clinical and Pharmacokinetic evidence of a Life-Threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. *Lancet*, 1986, 1:256-258
52. Tote, R.D., at al: Effects of Acute and Chronic dosing of NSAIDs in patients with Renal insufficiency. *Kidney Int.*, 1986, 30(5):760-768
53. Upton, R.A. et al: Ketoprofen Pharmacokinetics and Bioavailability based on an Improved Sensitive and Specific assay. *Bur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 20(2):127-133
54. Verbeeck, R.K., at al: Clinical Pharmacokinetics of Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, 1983, 8:297-331
55. Verbeeck, R.K., at a1: Reduced elimination of Ketoprofen in the Elderly is not necessarily due to Impaired Glucoridation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 17(6):783-784
56. Vézina M., and Lacasse, Y: Comparative Bioavailability of two different Suppositories formulations of Ketoprofen in healthy volunteers. 1988, Section 3.2.1.3.
57. Willans, M.J., et al: A Double-blind Cross-over Enteric- and Non-Enteric Coated tablets in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Ther. Res.*, 1982, 31(6):913-921
58. Willans, M.J., et al: Double-blind study of Ketoprofen capsules and Enteric-Coated tablets in the maintenance treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr. Ther. Res.*, 1985, 38(6):870-879

59. Wollheim, F.A., et al: A comparison of Ketoprofen and Naproxen in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Rehabil*, 1978, Suppl: 78-83
60. Zutshi, D., and Mason, M.: Ketoprofen in Rheumatoid Arthritis: Its tolerance and Therapeutic effect. *Scand. J. Rheumatology*, 1976, 5, Suppl. 14:77-84
61. Information Letter, Bureau of Human Prescription Drugs; Health Protection Branch-Division of Endocrinology, Metabolism and Allergy. DD-33, August 21, 1985
62. AHFS Drug Information: Published by the Authority of the Board of Directors of the American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1991, pp. 1107-1112
63. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: The Canadian Reference for Health Professionals. 1990, Twenty Fifth Edition:786