

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

KETOPROFEN

Kétoprofène en capsules BP

50 mg

KETOPROFEN-E

Kétoprofène en comprimés entérosolubles

50 mg et 100 mg

KETOPROFEN SR

Kétoprofène en comprimés à libération soutenue

200 mg

Anti-inflammatoire, analgésique

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

DATE DE PRÉPARATION :
24 janvier 2011

N° de contrôle : 144309

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

KETOPROFEN

Kétoprofène en capsules BP

50 mg

KETOPROFEN-E

Kétoprofène en comprimés entérosolubles

50 mg et 100 mg

KETOPROFEN SR

Kétoprofène en comprimés à libération soutenue

200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire, analgésique

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 hypophyso-surrénalien.

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.

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.

L'efficacité du kétoprofène comme analgésique à usage général a été étudiée au sein de 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 significativement 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 global significativement supérieur avec la dose de 75 mg. Les doses supérieures à 50 et à 75 mg n'ont pas augmenté l'effet analgésique.

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; cependant, les pics plasmatiques sont retardés de une à deux heures avec les comprimés entérosolubles, et de cinq à six heures avec les comprimés à libération soutenue. 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.

Suivant l'administration des capsules ou des comprimés entérosolubles chez l'homme, de 25 % à

90 % du médicament est excrété dans l'urine dans les 24 heures, la plupart du médicament étant excrétée pendant les six premières heures. La demi-vie d'élimination est d'environ deux heures. Suivant 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 du kétoprofène n'a été notée suivant l'administration unique répétée du kétoprofène en comprimés à libération soutenue. L'administration répétée du médicament, que ce soit chez des animaux et 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 alimentaire altère légèrement mais significativement l'ampleur de l'absorption du kétoprofène en comprimés à libération soutenue : 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.

Jusqu'à présent, les études sur les effets de l'âge et de l'insuffisance rénale ont été de petite taille, 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) sains, la concentration plasmatique et

rénale et la liaison aux protéines ont été réduites alors que le V_d a augmenté comparativement à une population saine plus jeune (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.

Les patients atteints d'une dysfonction rénale (âge moyen : 44 ans) démontrent aussi des diminutions de la clairance plasmatique (0,04 L/kg/h) du médicament, la demi-vie moyenne augmentant d'environ 3,5 heures.

Biodisponibilité comparative

Les études de biodisponibilité ont été effectuées auprès de sujets volontaires sains. La vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène après la prise d'une seule dose par voie orale de 50 mg d'ORUDIS® à 50 mg et de KETOPROFEN en capsules de 50 mg ont été mesurées et comparées. Les résultats sont résumés ci-dessous :

	ORUDIS® 50 mg	KETOPROFEN 50 mg	Différ. (%)
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

Après la prise d'une seule dose de 50 mg d'ORUDIS® E à 50 mg et de KETOPROFEN-E en comprimés entérosolubles à 50 mg, on a mesuré et comparé la vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène. Les résultats sont résumés ci-dessous :

	ORUDIS® E 50 mg	KETOPROFEN-E 50 mg	Différ. (%)
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 effectuées avec des comprimés à libération soutenue, l'une à jeun et l'autre, non. La vitesse et l'ampleur d'absorption du kétoprofène ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose par voie orale de 200 mg d'ORUDIS® SR à 200 mg et de KETOPROFEN SR en comprimés de 200 mg. Les résultats obtenus à partir de données mesurées sont résumés au tableau suivant :

Étude 1 (à jeun)

<u>Paramètres</u>	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		<u>Rapport des moyennes</u> (%)
	<u>Ketoprofen SR</u>	<u>Orudis® SR†</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)	–

Les paramètres T_{max} et t_{1/2} sont exprimés en moyennes arithmétiques.

† Orudis® SR (Rhône-Poulenc Rorer) a été acheté dans une pharmacie de détail au Canada.

*D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.

Étude 2 (avec aliments)

<u>Paramètres</u>	<u>Moyenne géométrique</u> <u>Moyenne arithmétique (% CV)</u>		<u>Rapport des moyennes</u> <u>(%)</u>
	<u>Ketoprofen SR</u>	<u>Orudis[®] SR[†]</u>	
ASC _T (µg•h/mL)	26,6 29,5 (44)	26,0 28,7 (45)	98,4*
ASC _I (µg•h/mL)	30,6 33,5 (39)	29,4 32,2 (42)	97,6*
ASC _x (µg•h/mL)	25,3 27,9 (43)	24,3 26,3 (39)	101,8*
C _{max} (µg/mL)	3,46 3,53 (20)	3,94 4,14 (29)	82,2*
T _{max} (h)	11,9 (39)	9,69 (61)	–
t _{1/2} (h)	3,13 (53)	2,15 (41)	–

Les paramètres T_{max} et t_{1/2} sont exprimés en moyennes arithmétiques.

† Orudis[®] SR (Rhône-Poulenc Rorer) a été acheté dans une pharmacie de détail au Canada.

*D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

KETOPROFEN est aussi indiqué pour le traitement de la dysménorrhée primaire ainsi que pour le soulagement de la douleur aiguë légère à modérée associée à un traumatisme musculotendineux (entorses et foulures), de la douleur postopératoire (y compris celle des

chirurgies dentaires) ou pendant la période du *postpartum*.

CONTRE-INDICATIONS

KETOPROFEN est contre-indiqué chez les patients présentant des ulcères gastroduodénaux actifs ou des maladies inflammatoires actives du tractus gastro-intestinal.

Hypersensibilité avérée ou soupçonnée au médicament. 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.

KETOPROFEN doit être administré sous supervision médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal. Dans ces cas, le médecin doit peser les avantages du traitement par rapport à ses dangers possibles.

Il faut demander aux patients prenant tout AINS, y compris ce médicament, de contacter un médecin immédiatement s'il présente des symptômes ou des signes évoquant une ulcération gastroduodénale ou un saignement gastro-intestinal. Ces réactions peuvent survenir sans symptômes ou signes d'avertissement, et à n'importe quel moment pendant le traitement.

Les patients âgés, les sujets de santé fragile et ceux atteints d'incapacités semblent présenter un risque accru de diverses réactions indésirables liées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Pour ces patients, il faudrait envisager une dose initiale inférieure à la dose habituelle, et effectuer des ajustements individuels au besoin, sous étroite supervision médicale. Se reporter à la section « PRÉCAUTIONS » pour en savoir plus.

Utilisation pendant la grossesse

L'innocuité de KETOPROFEN administré aux femmes enceintes ou qui allaitent 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

Chez le rat, le kétoprofène à 9 mg/kg (environ 1,5 fois la dose thérapeutique maximale chez l'humain) n'a pas affecté le développement périnatal. Après son administration à des chiennes qui allaitent, la concentration de kétoprofène dans le lait était de 4 à 5 % de la concentration plasmatique. Nous ne disposons pas de données sur la sécrétion du médicament dans le lait maternel humain après l'ingestion de kétoprofène. Comme c'est le cas des autres médicaments excrétés dans le lait, KETOPROFEN n'est pas recommandé chez les mères qui allaitent.

Pédiatrie

Les conditions d'utilisation sûres et efficaces de 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

Appareil gastro-intestinal

Si une ulcération gastroduodénale est soupçonnée ou avérée, ou en cas de saignement gastro-intestinal ou de perforation, il faut arrêter l'administration de KETOPROFEN et instaurer un traitement de remplacement adéquat, puis surveiller de près le patient.

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 le kétoprofène si de telles réactions apparaissent.

Fonction rénale

Comme c'est le cas des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'administration à long terme de kétoprofène à des animaux a entraîné une nécrose des papilles rénales et d'autres pathologies rénales. Chez l'humain, certains rapports font état de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et occasionnellement de syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients présentant des troubles pré-rénaux entraînant la réduction du débit sanguin ou de la volémie, étant donné que les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut causer une réduction dépendante de la dose de la formation des prostaglandines, et peut précipiter une décompensation rénale manifeste. 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. L'arrêt du traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est généralement suivi du rétablissement de l'état préthérapeutique.

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

Pendant le traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement la fonction rénale.

Fonction hépatique

Comme c'est le cas des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des augmentations limitrophes d'au moins un test de la fonction hépatique peuvent se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires pendant un traitement continu. 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. 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 évalué 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 ce médicament, comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Bien que de telles réactions soient rares, si des anomalies des tests de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, en cas de signes cliniques et de symptômes correspondant à ceux d'une maladie hépatique, ou en cas de manifestations systémiques (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), ce médicament doit être arrêté.

Pendant le traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement les tests de la fonction hépatique. Si ce médicament doit être utilisé en présence d'une dysfonction hépatique, il faut le faire sous une observation stricte.

Équilibre hydro-électrolytique

La rétention aqueuse et l'œdème ont été observés chez environ 2 % 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. 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.

Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent dans une certaine

mesure avec la fonction plaquettaire; par conséquent, les patients pouvant être affectés par cette inhibition doivent être observés de près lorsqu'ils prennent KETOPROFEN.

Les dyscrasies sanguines associées à l'emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais peuvent avoir des conséquences graves.

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 dont le taux initial d'hémoglobine est de 10 g/dL ou moins, qui doivent suivre un traitement à long terme.

Infection

Comme c'est le cas des autres anti-inflammatoires, KETOPROFEN peut masquer les signes habituels d'une infection.

Ophthalmologie

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 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.

Interactions médicamenteuses

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. 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. KETOPROFEN ne doit pas être administré dans les 12 heures suivant une perfusion de méthotrexate.

Acide acétylsalicylique : L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS) a diminué la liaison du kétoprofène aux protéines et augmenté sa clairance plasmatique. Dans l'ensemble, cela s'est traduit par une réduction de 40 % de l'ASC du kétoprofène. KETOPROFEN ne modifie pas l'absorption de l'AAS.

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 Coumadin 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 KETOPROFEN est administré en concomitance avec des anticoagulants.

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.

Antiacides : L'administration concomitante d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium n'interfère pas avec la vitesse ou l'ampleur d'absorption du kétoprofène.

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 KETOPROFEN.

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.

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 hypoglycémifiants 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.

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 Albustix, Hema-Combistix ou Labstix.

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

Les effets indésirables les plus courants 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 cas mortels sont survenus occasionnellement, en particulier chez les sujets âgés.

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 gastroduodéal 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 %.

La répartition détaillée des effets secondaires avec leurs fréquences correspondantes (absence de fréquence lorsqu'elle est < 1 %) est présentée ci-dessous. Cela inclut les réactions indésirables rares notifiées dans des rapports d'autres pays aux fabricants et aux organismes de réglementation, dans des publications et des essais cliniques américains :

Gastro-intestinal (22 %) : dyspepsie (12,8 %), nausées (4,0 %), indigestion et flatulence (2,8 %), vomissements (2,0 %), constipation (2,0 %), diarrhée (1,4 %), anorexie, ulcère, saignement et perforation digestifs, méléna, hématomèse, stomatite.

Système nerveux central (3-5 %) : céphalées (1,7 %), fatigue (1 %), étourdissements, tension, anxiété, dépression, somnolence, impuissance, vertiges, migraines, paresthésie.

Organisme entier : œdème de Quincke, asthme, bronchospasme menaçant le pronostic vital, anaphylaxie.

Dermatologique (< 3 %) : éruption cutanée (1,7 %), prurit, rougeur, sueur excessive, alopecie, éruption bulleuse, dermatite exfoliante, photosensibilité, éruption prurigineuse, réaction urticarienne, onycholyse.

Cardiovasculaire : œdème périphérique (2 %), palpitations, insuffisance cardiaque congestive, hypertension.

Sens classiques : acouphènes, trouble visuel, conjonctivite, dysgueusie, conjonctivite sèche, trouble de l'audition.

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

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

Hépatique : dysfonction hépatique, jaunisse.

Analyses 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

Sur les 20 cas de surdosage (doses allant jusqu'à 5 000 mg) signalés en Grande-Bretagne (5 enfants, 14 adolescents ou jeunes adultes, et 1 sujet âgé), seuls quatre ont présenté des symptômes légers (vomissements dans trois cas, somnolence chez un enfant).

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.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ADULTES

Polyarthrite rhumatoïde et arthrose

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

Une fois la posologie d'entretien établie, les patients peuvent essayer un schéma posologique à deux prises quotidiennes. Toutefois, les essais cliniques ont montré que certains patients atteints

de polyarthrite rhumatoïde répondent mieux à des prises plus fréquentes. 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 de KETOPROFEN SR doivent être avalés entiers.

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

La dose quotidienne totale de KETOPROFEN en capsules ou en comprimés ne doit pas dépasser 200 mg. Lorsque la réponse du patient au traitement le justifie, la dose peut être diminuée à raison du 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 primitive et douleur légère à modérée

La posologie habituelle de KETOPROFEN est de 25 à 50 mg trois ou quatre fois par jour, selon les besoins.

Une dose plus importante 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.

SUJETS ÂGÉS ET INCAPACITÉS

La posologie initiale doit être réduite de 1/2 à 1/3 chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.

PÉDIATRIE

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 DESTINÉS AU PATIENT

L'information suivante sera remise avec le médicament.

KETOPROFEN

Kétoprofène en capsules et en comprimés

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.

KETOPROFEN peut aussi être utilisé pour traiter la douleur aiguë légère à modérée, y compris celle des crampes menstruelles.

UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

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 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.

Si vous prenez KETOPROFEN en comprimés entérosolubles (KETOPROFEN-E) ou KETOPROFEN en comprimés à libération soutenue (KETOPROFEN SR), prenez-les de préférence une à deux heures avant les repas ou au moins deux heures après les repas. Avalez vos comprimés entiers. Ne les cassez pas, ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

Si vous prenez les capsules de KETOPROFEN, prenez-les 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.

OUBLI D'UNE DOSE

Si vous oubliez de prendre une dose de KETOPROFEN en capsules ou en comprimés entérosolubles, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez votre horaire posologique habituel.

Si vous prenez KETOPROFEN SR en comprimés une fois par jour, que vous oubliez une dose et que vous vous en souvenez dans les huit heures qui suivent, prenez-la immédiatement, puis reprenez votre horaire posologique habituel. **NE PRENEZ JAMAIS DEUX DOSES EN MÊME TEMPS.**

REMARQUE IMPORTANTE

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 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, KETOPROFEN, comme les autres AINS, peut causer certaines réactions indésirables. Les personnes âgées, les sujets de santé fragile ou les patients incapacités 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 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.

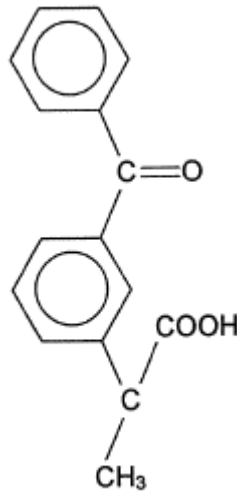
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : kétoprofène

Nom chimique : acide m-benzoylhydratropique

Formule structurale :



Formule moléculaire : $C_{16}H_{14}O_3$

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 capsule de KETOPROFEN contient 50 mg de kétoprofène. En plus de l'ingrédient actif, le kétoprofène, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, gélatine, laurylsulfate de sodium, jaune FD&C n° 6, jaune FD&C n° 10, vert FD&C n° 3 et dioxyde de titane. La capsule porte une inscription à l'encre rouge comestible.

KETOPROFEN-E en comprimés entérosolubles contient 50 ou 100 mg de kétoprofène. En plus de l'ingrédient actif, le kétoprofène, chaque comprimé entérosoluble contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, jaune D&C n° 10, dextrates, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, jaune soleil supra, talc, dioxyde de titane et citrate d'éthyle.

KETOPROFEN SR en comprimés contient 200 mg de kétoprofène. En plus de l'ingrédient actif, le kétoprofène, chaque comprimé à libération soutenue contient les ingrédients non médicinaux suivants : dextrates, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, acétophtalate de polyvinyle, dioxyde de titane, acide stéarique, citrate d'éthyle et méthanol.

Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C (59-86 °F).

Protéger les emballages de doses unitaires de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les capsules de KETOPROFEN à 50 mg sont en gélatine dure, de couleur vert foncé et ivoire, et offertes en flacons de 100, 500 et 1 000 capsules.

Les comprimés de KETOPROFEN-E de 50 mg sont ronds, biconvexes, jaunes et entérosolubles; ils portent l'inscription « 50 » d'un côté. Ils sont offerts en flacons de 100, 500 et 1 000.

Les comprimés de KETOPROFEN-E à 100 mg sont ronds, biconvexes, jaunes, entérosolubles et portent l'inscription « 100 » d'un côté. Ils sont offerts en flacons de 100, 500 et 1 000 comprimés.

Les comprimés de KETOPROFEN SR à 200 mg sont ronds, biconvexes, blancs, entérosolubles et portent l'inscription « 200 » d'un côté. Ils sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de 100 doses unitaires (10x10).

PHARMACOLOGIE

Activité anti-inflammatoire

Dans le cadre du test de l'activité anti-inflammatoire avec œdème sur patte de rat provoqué par la carraghénine, l'inhibition de l'œdème est devenue significative à une dose de 3 mg/kg *p.o.*; l'inhibition était de 50 % à une dose de 9 mg/kg.

Dans le cas du test d'un abcès provoqué par la carraghénine chez le rat, la DE₅₀ du kétoprofène était de 1,4 mg/kg (0,4-4,0) *p.o.*, et dans le test de l'érythème U.V. chez le cobaye, la DE₅₀ était

de 7,5 mg/kg (3,7-15,0) *p.o.*

Dans le cas du test de l'arthrite adjuvante chez le rat, le kétoprofène affiche une activité significative à raison d'une dose quotidienne de 2,5 mg/kg *p.o.* À une dose quotidienne de 10 mg/kg par voie orale, le kétoprofène a été bien toléré par des rats polyarthritiques, et l'effet inhibiteur du produit sur l'arthrite était d'environ 70 %.

Avec la poche granulomateuse de Selye chez le rat, le kétoprofène à 12 mg/kg *p.o.* pendant sept jours a réduit la poche de 15,6 %, et a réduit l'exsudat hémorragique de 36,7 %. Dans le cas du granulome provoqué par des granules d'amiante chez le rat, une dose de 15 mg/kg *p.o.* de kétoprofène a entraîné une réduction moyenne de 19,2 % des cas de granulome.

Activité analgésique

Chez la souris, les propriétés analgésiques du kétoprofène oral se sont traduites par un effet sur la douleur viscérale provoquée par la phénylbenzoquinone. Lors de ce test, la DE_{50} était de 2,3 mg/kg (1,6-4,5) *p.o.* À la suite d'une douleur provoquée par une pression appliquée sur une patte enflammée chez le rat (test de Randall et Selitto), la DE_{50} du kétoprofène était de 2,4 mg/kg (0,8-7,2) *p.o.*

Activité antipyrétique

Dans l'hyperthermie provoquée par la levure de bière chez le rat, le kétoprofène par voie orale avait une DE_{50} de 0,5 mg/kg. À la suite d'une hyperthermie provoquée par l'ingestion d'un vaccin antigonococcique chez le lapin, le kétoprofène a entraîné un effet antipyrétique à raison de 1 et 2 mg/kg *s.c.* Le médicament n'a eu aucun effet hypothermique chez les rats et les lapins normaux.

Activité antibradycinine

Le kétoprofène exerce un puissant effet antibradycinine. Chez les cobayes présentant une bronchoconstriction provoquée par la bradycinine, la DE_{50} du kétoprofène était de 0,025 mg/kg I.V.; contre la douleur viscérale provoquée par la bradycinine chez la souris, la DE_{50} du kétoprofène était de 6,2 mg/kg *p.o.*

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 CE_{50} du kétoprofène était de 0,002 mg/L.

On a montré que le kétoprofène était un puissant médicament pour l'assèchement de l'œdème dans la patte de rat provoqué par la carraghénine, et qu'il inhibait simultanément la synthèse accrue de prostaglandines provoquée par la carraghénine. Le kétoprofène a aussi entraîné, *in vitro*, la synthèse de PGE_2 et de PGF_2 de l'acide arachidonique.

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. L'effet inhibiteur du kétoprofène est supérieur à celui de l'indométhacine. Ce test *in vitro* repose sur le même phénomène biologique que celui qui se produit *in vivo*.

Interaction entre le kétoprofène et la warfarine chez le rat et le chien

Chez le rat, le kétoprofène administré par voie orale à raison de 3 ou 6 mg/kg en concomitance à la warfarine n'a pas modifié la toxicité aiguë de ce dernier médicament.

Chez le chien, l'administration orale de kétoprofène à 3 mg/kg/jour pendant trois semaines n'a entraîné aucune modification de l'hypoprothrombinémie provoquée par l'administration quotidienne orale de warfarine.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

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 soutenue. 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 0,5 et 2 heures plus tard. Les pics

plasmatiques sont retardés de 1 à 2 heures avec les comprimés entérosolubles, et de 5 à 6 heures avec les comprimés à libération soutenue. 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 1 heure chez des sujets à jeun comparativement à une C_{\max} de 2,4 mg/L après 2 heures chez des sujets non à jeun. 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 de l'alimentation modifie légèrement mais significativement l'ampleur d'absorption du kétoprofène en comprimés à libération soutenue : les repas riches en lipides/calories (environ 3 000 calories/jour) ont été associés à des valeurs inférieures de biodisponibilité du kétoprofène (environ 20 %) par rapport à des repas faibles en lipides/calories (environ 1200 calories/jour). Le creux moyen des concentrations plasmatiques de kétoprofène était similaire après des repas riches ou faibles 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 apparent de distribution (V_d) 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 4 à 6 heures suivant l'administration, les concentrations du médicament dans le liquide synovial dépassent celles des concentrations plasmatiques.

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.

Suivant l'administration des capsules et des comprimés entérosolubles, 25 % à 90 % du médicament est excrété 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 vs 1,77 heure chez la population plus jeune).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ (et niveau de probabilité de 95 % exclusif aux limites des intervalles de confiance de 20 %),
mg/kg.

Espèces	Sexe	Oral
Souris *	F	320 (209,0-490,0)
	M	198 (150,0-261,0)
	F + M	221 (187,0-261,1)
Rats **	F	109 (84-141)
	M	109 (84-141)
	F + M	109 (91-131)

* 12 groupes, chacun incluant 5 animaux/sexe ont été traités par la substance testée (le kétoprofène) à raison de doses espacées de manière logarithmique.

** 9 groupes, chacun incluant 5 animaux/sexe ont été traités par la substance testée (le kétoprofène) à raison de doses espacées de manière 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 démontré 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 1 mois, et de 3, 6, 12 et 24 mois pendant trois mois. À raison de 3, 6 et 12 mg/kg pendant 3 mois, les ulcérations gastriques ont été révélées à l'autopsie. À raison de doses quotidiennes de 18 et 36 mg/kg pendant un mois et de 24 mg/kg 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 globulaire.

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'indométhacine à 4,5 mg/kg/jour.

Aucun signe clinique anormal n'a été noté avec le kétoprofène ou l'indométhacine. On a noté 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 tractus gastro-intestinal, dont les principaux consistaient en des zones de congestion, de petites dépressions et d'érosions minimes. 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 le second après un an; les deux ont affiché une zone de cicatrisation dans l'antra pylorique, ce qui évoquait un ulcère guéri.

CARCINOGENICITÉ ET MUTAGÉNICITÉ

Le potentiel carcinogène du kétoprofène a été étudié chez des souris C₅₇B1/6/Rho-lco. 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 carcinogénicité. 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 ulcérogénique

Chez les rats à jeun, le kétoprofène à 4 et 8 mg/kg *p.o.* pendant quatre jours a été comparable à l'indométhacine 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.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

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 raison de 9 mg/kg, 4 mâles sur 17 et 2 femelles sur 36 sont morts en présentant des signes certains 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 générales reproductrices des rats mâles et femelles.

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 *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 jusqu'à la lactation, jusqu'à 21 jours *postpartum*. Les rats recevant l'indométhacine 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 par les doses intermédiaires et élevées sont morts juste avant, pendant ou peu après la parturition, en affichant 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Julou L, Guyonnet JC, Ducrot R, *et al.* Ketoprofen (19, 583 R.P.) (2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid). Main pharmacological properties. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 33-42.
2. Lussier A, Camerlain M, Menard H, *et al.* A double-blind crossover evaluation of ketoprofen and aspirin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 99-104.
3. Fossgreen J, Kirchheiner B, Peterson FO, *et al.* Clinical evaluation of ketoprofen (19, 583 R.P.) in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 93-96.
4. Mills SB, Bloch M, Bruckner FE. Double-blind crossover study of ketoprofen and ibuprofen in management of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1973; 4: 82-84.
5. Lussier A, Arsenault A. Gastrointestinal blood loss induced by ketoprofen, aspirin, and placebo. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 73-75.
6. Rahbek I. Gastroscopic evaluation of the effect of a new anti-rheumatic compound, ketoprofen (19, 583 R.P.) on the human gastric mucosa. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 63-71.
7. Upton RA, Buskin JN, Williams RL, *et al.* Negligible excretion of unchanged ketoprofen, naproxen, and probenecid in urine. *J Pharmaceut Sci* 1980; 69: 1254-1257.
8. Advenier C, Roux A, Gobert C, *et al.* Pharmacokinetics of ketoprofen in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 65-70.
9. Williams RL, Upton RA, Buskin JN, Jones RM. Ketoprofen - aspirin interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 226-231.
10. Cathcart BJ, Vince JD, Gordon AJ, *et al.* Studies on 2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid (Orudis). A double-blind, crossover trial in patients with rheumatoid arthritis, and an assessment of its influence on hepatic drug metabolizing enzymes. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 62-65.
11. Gyory AN, Bloch M, Burry HC, Grahame R. Orudis in management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the hip: comparison with indomethacin. *Br Med J* 1972; 4: 398-400.
12. Migne J, Santonja R, Kunz S. Etude comparée de l'activité anti-agregant plaquettaire de plusieurs anti-inflammatoires. *Thérapie* 1973; 28: 861-876.
13. Renier J-C, Fournier M, Loyau G, Roux H. Spondylarthrite ankylosante: Essai comparatif de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroprofène et le kétoprofène. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 2494-2496.
14. Peyron J, Doury P. Étude comparative du piroprofène et du kétoprofène dans le traitement de la coxarthrose et de la gonarthrose. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 2497-2499.

15. Zutshi D, Mason M. Ketoprofen in rheumatoid arthritis: its tolerance and therapeutic effect. *Scand J Rheumatol* 1976; Suppl 14: 77-83.
16. O'Brien WM, Sakofsky HY, Schmid FR, *et al.* A controlled double-blind study of ketoprofen versus aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1977; 21: 689-696.
17. Howard DLG. A double-blind crossover evaluation of ketoprofen (Orudis) and placebo in rheumatoid arthritis with assessment of long-term tolerance. *J Int Med Res* 1978; 6: 300-305.
18. Kubota T, Komatsu H, Kawamoto H, Yamada T. Studies on the effects of anti-inflammatory action of benzoylhydrotronic acid (ketoprofen) and other drugs, with special reference to prostaglandin synthesis. *Arch Int Pharmacodyn* 1979; 237: 169-176.
19. Cardoe N. Double-blind crossover study of ketoprofen and phenylbutazone in patients with chronic osteoarthritis of the hip. *Rheumatol Rehabil* 1976; (Suppl): 27-33.
20. Goulton J, Baker PG. Ketoprofen (Orudis) in the treatment of inflammatory arthritic conditions: a multi-centre study in general practice. *Curr Med Res Opin* 1980; 6: 423-430.
21. Stafanger G, Larsen HW, Hansen H, Sorensen K. Pharmacokinetics of ketoprofen in patients with chronic renal failure. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 189-192.
22. Information Letter, Health Protection Branch. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* DD-33; August 21, 1985.
23. Sunshine A, Zigelboim I, Laska E, *et al.* A double-blind, parallel comparison of ketoprofen, aspirin and placebo in patients with postpartum pain. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 706-711.
24. Mehlisch D, Frakes L, Cavaliere MB, Gelman M. Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe dental pain. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 486-492.
25. Kantor T, Cavaliere MB, Hopper M, Roepke S. A double-blind parallel comparison of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe postpartum pain. *J Clin Pharmacol* 1984; 29: 228-234.
26. Mehlisch DR. Double-blind crossover comparison of ketoprofen, naproxen, and placebo in patients with primary dysmenorrhea. *Clinical Therapeutics* 1990; 12(5): 398-409.
27. Palmisano GP, Lamb EJ. Double-blind crossover comparison of ketoprofen, ibuprofen, and placebo in the treatment of patients with primary dysmenorrhea. *Advances in Therapy* 1988; 5(4): 128-137.
28. Cooper SA, Berrie R, Cohn P. Comparison of ketoprofen, ibuprofen, and placebo in a dental surgery pain model. *Advances in Therapy* 1988; 5(3): 43-53.
29. Mehlisch DR. Ketoprofen, ibuprofen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind crossover comparison. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: S29-S33.
30. Cooper SA. Ketoprofen in oral surgery pain: a review. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:

S40-S46.

31. Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: S47-S54.
32. Duranceau JA, Lacoste P, Bourgouin J, *et al.* Double-blind comparison of ketoprofen and placebo in the treatment of sprains and strains. *Clinical Therapeutics* 1986; 8(2): 187-195.
33. United States, Food and Drug Administration NDA 18-754/S 0003, NDA 19-397.
19 décembre 1984: pages 1-37.