

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

22 juillet 2015

**CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé**

B/30 (CIP : 34009 319 710 9 2)

**CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé**

B/15 (CIP : 34009 322 267 5 7)

**CEBUTID LP 200 mg, gélule à libération prolongée**

Flacon de 16 gélules (CIP : 34009 331 990 8 1)

Laboratoire ALMIRALL SAS

DCI	flurbiprofène
Code ATC (2014)	M01AE09 (anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>L'ensemble des indications de l'AMM.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé - 17/03/1993 CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé - 08/08/1978 CEBUTID L P 200 mg, gélule à libération prolongée - 04/07/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC (2014)	M M01 M01A M01AE M01AE09	Muscle et squelette Anti-inflammatoires et antirhumatismaux Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens Dérives de l'acide propionique flurbiprofène
-----------------------	--------------------------------------	--

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010 (JO du 03/02/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 décembre 2010, la Commission a considéré, en rhumatologie, que le SMR de CEBUTID en conformité aux avis rendus pour les autres AINS restait important dans les indications suivantes :

- rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- le traitement de l'arthrose.
- le traitement des radiculalgies
- les dysménorrhées.

et modéré dans les indications suivantes :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- lombalgies

En cardiologie, dans l'indication «prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée)», le SMR de cette spécialité était insuffisant. Ceci, compte tenu des évolutions récentes et importantes des stratégies de re-perfusion en phase aiguë d'infarctus du myocarde comportant notamment des associations de modificateurs de l'hémostase (dont fibrinolytiques, antiagrégants plaquettaires et anti-thrombotiques) et très fréquemment des endoprothèses coronaires et en l'absence de nouvelles données depuis l'octroi de l'AMM de CEBUTID 50 mg dans cette indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### « CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

- Traitement symptomatique au long cours:
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique;
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites;
  - arthroses;
  - lombalgies;
  - radiculalgies.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Cardiologie: prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple: intervention chirurgicale programmée).  
Cette indication repose sur une action anti-agrégante réversible en 24 heures et sur les résultats d'une étude multicentrique ayant démontré un effet favorable par rapport au placebo sur la récurrence d'accident ischémique myocardique après reperméabilisation. Il n'a cependant pas pu être recherché ni démontré, contrairement à l'aspirine, une diminution de la mortalité.

#### CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

- Traitement symptomatique au long cours:
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique;
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites;
  - arthroses;
  - lombalgies;
  - radiculalgies.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.

#### CEBUTID L P 200 mg, gélule à libération prolongée :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans pour lesquels la posologie de 200 mg/jour est requise, au traitement symptomatique au long cours:

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2010 au 31/12/2014).

► Le laboratoire a aussi fourni une publication<sup>1</sup> réalisée à partir des données de la base de l'assurance maladie de Taïwan qui confirme que l'utilisation du flurbiprofène comme celles des autres AINS est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde.

► Des modifications du RCP dans le cadre de l'harmonisation européenne de l'information relative à la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS ont été entérinées par l'ANSM le 18 septembre 2012. Par ailleurs les informations relatives aux effets rénaux des AINS et aux interactions médicamenteuses ont été actualisées.

Au total, les modifications de RCP portent sur les rubriques suivantes : (cf. *tableau en annexe*)

- 4.2 « Posologie et mode d'administration »
- 4.3 « Contre-indications »
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »
- 4.5 « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- 4.6 « Grossesse et allaitement »
- 4.8 « Effets indésirables ».

A noter qu'une variation visant à inclure la dyspnée comme effet indésirable, est en cours d'évaluation à l'ANSM.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), CEBUTID a fait l'objet de 172 940 prescriptions majoritairement dans les lombalgies.

---

<sup>1</sup> Shau WY et al Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. BMC Cardiovasc Disord. 2012 Feb 2;12:4.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Dans les affections visées, les AINS dont le flurbiprofène sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

L'ANSM a publié en juillet 2013, un rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle a rappelé que : « Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :

- des facteurs de risque individuels du patient,
- du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
- des préférences personnelles du patient.

Il est recommandé :

- d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
- en cas de douleur chronique, de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
- de ne pas associer deux AINS.

Tous les AINS sont contre-indiqués dans un certain nombre de situations et en particulier en cas :

- d'ulcère gastro-duodéal évolutif,
- d'antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
- d'insuffisance hépatocellulaire sévère,
- d'antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
- d'insuffisance cardiaque sévère,
- d'insuffisance rénale sévère,
- de grossesse (dès le début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse).

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### En Rhumatologie

► L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique sont potentiellement graves et invalidants. Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines. Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical. La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Leur rapport efficacité / effets indésirables reste important dans :

- le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- le traitement des radiculalgies

et reste moyen dans :

- le traitement de l'arthrose.
- le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- le traitement des lombalgies
- les dysménorrhées.

▮ Il s'agit de médicaments de première ou de deuxième intention :

- dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, les radiculalgies et les rhumatismes abarticulaires, les AINS dont le flurbiprofène représentent le traitement symptomatique d'action immédiate de première intention.
- dans la prise en charge de l'arthrose et de la lombalgie, le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours. Les AINS dont le flurbiprofène sont donc des traitements de deuxième intention (échec du paracétamol).
- dans les dysménorrhées, la place du flurbiprofène, comme celle de tous les AINS, se situe en première ou deuxième intention.

▮ Dans toutes ces situations cliniques, les AINS doivent être réservés aux poussées douloureuses et être prescrits à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible<sup>2</sup>.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CEBUTID reste important dans les indications suivantes :**

- rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- le traitement de l'arthrose.
- le traitement des radiculalgies
- les dysménorrhées.

**et reste modéré dans les indications suivantes :**

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- lombalgies

### **En Cardiologie :**

▮ L'infarctus peut engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications

▮ Sur la base des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité CEBUTID 50 mg en prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction n'est pas établi.

▮ En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de références (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou sartans) qui ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

La spécialité CEBUTID 50 mg n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.

▮ Compte-tenu des évolutions importantes des stratégies de re-perfusion en phase aiguë d'infarctus du myocarde comportant notamment des associations de modificateurs de l'hémostase (dont fibrinolytiques, antiagrégants plaquettaires et anti-thrombotiques) et très fréquemment des endoprothèses coronaires et en l'absence de nouvelles données depuis l'octroi de l'AMM, **la Commission considère que le service médical rendu par CEBUTIB 50 mg dans cette indication reste insuffisant.**

---

<sup>2</sup> ANSM. Rappel des règles de bon usage des AINS 31 juillet 2008.

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM à l'exception de l'indication en cardiologie « prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple: intervention chirurgicale programmée) ».

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**ANNEXE :**

Les ajouts sont identifiés en caractère **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	RCP actuel
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler tels quels sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.</p> <p>[...]</p>	<p><b>Mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler tels quels sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>
4.3 Contre-indications	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• à partir du 6ème mois de la grossesse (voir rubrique 4.6),</li> <li>• antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que, autres AINS, aspirine,</li> <li>• ulcère gastroduodéal en évolution,</li> <li>• insuffisance hépatocellulaire sévère,</li> <li>• insuffisance rénale sévère,</li> <li>• enfant de moins de 15 ans.</li> </ul> <p>Ce médicament est en généralement déconseillé en association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les anticoagulants oraux,</li> </ul>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>à partir du 6ème mois de la grossesse (voir rubrique 4.6),</del></li> <li>• au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),</li> <li>• antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, <del>aspirine</del>, acide acétylsalicylique,</li> <li>• antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé,</li> <li>• antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,</li> <li>• <del>ulcère gastroduodéal en évolution,</del></li> <li>• ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectifs),</li> <li>• insuffisance hépatocellulaire sévère,</li> <li>• insuffisance rénale sévère,</li> <li>• insuffisance cardiaque sévère,</li> <li>• enfant de moins de 15 ans.</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les anticoagulants oraux,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• les autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses),</li> <li>• les héparines (voie parentérale),</li> <li>• le lithium,</li> <li>• le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine),</li> <li>• la ticlopidine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• les autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses),</li> <li>• les héparines (voie parentérale),</li> <li>• le lithium,</li> <li>• le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine),</li> <li>• la ticlopidine.</li> <li>• le pemetrexed.</li> </ul>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><b>Mises en garde</b></p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.</p> <p>L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme.</p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire</p>	<p><b>Mises en garde spéciales</b></p> <p>L'utilisation concomitante de CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé/CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé/ CEBUTID LP 200 mg, gélule à libération prolongée avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.</p> <p>La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous).</p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.</p> <p>L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p><b>Sujet âgé</b></p> <p>Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p><b>Effets gastro-intestinaux</b></p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire</p>

(voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

(voir rubrique 4.5).

~~En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.~~

~~Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.~~

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé/CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé/ CEBUTID LP 200 mg, gélule à libération prolongée, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

#### **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires**

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le flurbiprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le flurbiprofène qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

#### **Effets cutanés**

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé/CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé/ CEBUTID LP 200 mg, gélule à libération prolongée devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe

	<p>[...]</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>La survenue de crise d'asthme chez certains patients peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le flurbiprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodéal, hernies hiatales, hémorragies digestives...).</p> <p>En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, cirrhotiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.</p> <p>Il n'y a pas lieu de réduire la posologie chez le sujet âgé.</p>	<p><b>d'hypersensibilité.</b></p> <p>[...]</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p><del>La survenue de crise d'asthme chez certains patients peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</del></p> <p><del>Le flurbiprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodéal, hernies hiatales, hémorragies digestives...).</del></p> <p><del>En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, cirrhotiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.</del></p> <p><del>Il n'y a pas lieu de réduire la posologie chez le sujet âgé.</del></p> <p>Le flurbiprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité.</p> <p>Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.</p> <p>Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.</p> <p><i>(Pour CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé/CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé seulement) :</i></p> <p>Ce médicament contient du saccharose, du glucose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments</p>	<p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,</p>	<p><b>Risque lié à l'hyperkaliémie</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,</p>

<p>et autres formes d'interactions</p>	<p>les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.</p> <p>Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments suscités.</p> <p>L'administration simultanée du flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses)</li> </ul> <p>Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulants oraux</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition</p>	<p>les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), <b>les immunosuppresseurs comme</b> la ciclosporine et <b>ou</b> le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p><del>La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.</del></p> <p><del>Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments suscités.</del></p> <p><b>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.</b></p> <p><b>Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</b></p> <p><b>Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.</b></p> <p>L'administration simultanée du flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres AINS (<del>y compris les salicylés à fortes doses</del>)</li> </ul> <p><del>Augmentation</del> <b>majoration</b> du risque ulcérogène et hémorragique digestif (<del>synergie additive</del>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou &lt; 3 g par jour)</b></li> </ul> <p><b>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulants oraux</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de</p>
--	--	--

<p>de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparines (voie parentérale)</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithium (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam)</li> </ul> <p>Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine</li> </ul> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ticlopidine</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).</p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p>	<p>la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparines (<del>voie parentérale</del>) non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithium (<del>décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam</del>)</li> </ul> <p>Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 45 <b>20</b> mg/semaine</li> </ul> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ticlopidine</li> </ul> <p><del>Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires).</del></p> <p><del>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min)</li> </ul> <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporine, tacrolimus</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II</li> </ul> <p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales).</p> <p>Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.</p> <p>Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine</li> </ul> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.</p> <p>Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentoxifylline</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.</p> <p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine)</li> </ul>	<p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p> <p><b>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II</li> </ul> <p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibitions des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <p><del>Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.</del></p> <p><b>Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</b></p> <p>Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 45 <b>20</b> mg/semaine</li> </ul> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.</p> <p>Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>Pentoxifylline</del></li> </ul> <p><del>Augmentation du risque hémorragique.</del></p> <p><del>Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)</b></li> </ul> <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p><b>Surveillance biologique de la fonction rénale.</b></p> <p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine)</del></li> </ul>
--	--	---

	<p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporine</li> </ul> <p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispositif intra-utérin</li> </ul> <p>Risque controversé de diminution de l'efficacité du dispositif intra-utérin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombolytiques</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique.</p>	<p><del>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• Ciclosporine</del></li> </ul> <p><del>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• Dispositif intra-utérin</del></li> </ul> <p><del>Risque controversé de diminution de l'efficacité du dispositif intra-utérin.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• Thrombolytiques</del></li> </ul> <p><del>Augmentation du risque hémorragique.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)</li> </ul> <p>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)</li> </ul> <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</li> </ul> <p>Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)</li> </ul> <p>Augmentation du risque hémorragique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bêta-bloquants (sauf esmolol)</li> </ul> <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p>
4.6 Grossesse et allaitement	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.</p> <p>Au cours du 3ème trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des</p>	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p><del>Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.</del></p> <p><del>Au cours du 3ème trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des</del></p>

	<p>prostaglandines peuvent exposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le fœtus à : <ul style="list-style-type: none"> <li>o une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),</li> <li>o un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios,</li> </ul> </li> <li>• la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.</li> </ul> <p>En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.</p> <p>En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p>	<p><del>prostaglandines peuvent exposer :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• le fœtus à :</del> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>o une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),</del></li> <li><del>o un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios,</del></li> </ul> </li> <li><del>• la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.</del></li> </ul> <p><del>En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.</del></p> <p><del>En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</del></p> <p>L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1%, à approximativement 1.5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le flurbiprofène ne doit donc pas être prescrit pendant les 5 premiers mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée). Si du flurbiprofène est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.</p> <p>Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:</p>
--	---	--

	<p><b>Allaitement</b></p> <p>Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire).</li> <li>• un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.</li> </ul> <p>En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament;</li> <li>• une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.</li> </ul> <p>En conséquence, le flurbiprofène est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Les AINS passant dans le lait maternel, <del>par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite</del> ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p><b>Effets gastro-intestinaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, hémorragies digestives occultes ou non, troubles du transit (diarrhées, constipation), ulcères, perforation.</li> </ul>	<p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Effets gastro-intestinaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>Nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, hémorragies digestives occultes ou non, troubles du transit (diarrhées, constipation), ulcères, perforation.</del></li> </ul> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.</p>

	<p><b><u>Réactions d'hypersensibilité</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Générales: réaction anaphylactique, oedème de Quincke.</li> <li>• Respiratoires: la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.</li> </ul> <p><b><u>Réactions cutanées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruptions, rash, prurit, oedèmes, urticaire.</li> <li>• Exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.</li> </ul> <p>[...]</p>	<p><b><u>Effets cardiovasculaires</u></b></p> <p>OEdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.</p> <p><b><u>Réactions d'hypersensibilité</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Générales: réaction anaphylactique, oedème de Quincke.</li> <li>• Respiratoires: la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.</li> </ul> <p><b><u>Réactions cutanées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruptions, rash, prurit, oedèmes, urticaire.</li> <li>• Exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.</li> </ul> <p>Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.</p> <p>Ont également été rapportées: rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.</p> <p>Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.</p> <p>[...]</p>
--	---	--