

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

NIFLURIL 250 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 307 287 9 6)

NIFLUGEL 2,5%, gel percutané

B/1 (CIP : 34009 331 866 5 4)

Laboratoire UPSA

DCI	acide niflumique
Code ATC (2013)	NIFLURIL 250mg : M01AX02 (anti-inflammatoire non stéroïdien) NIFLUGEL 2.5 % : M02AA17 (anti-inflammatoire non stéroïdien)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>NIFLURIL 250 mg, gélule :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • « traitement symptomatique au long cours : <ul style="list-style-type: none"> ○ des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, ○ de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ; • traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : <ul style="list-style-type: none"> ○ d'arthroses, ○ des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites • traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques. » <p><u>NIFLUGEL 2,5 %, gel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • « Traitement symptomatique des tendinites superficielles. • Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales : NIFLURIL 250 mg, gélule : 15/07/1996 (procédure nationale) ; NIFLUGEL 2,5%, gel percutané : 24/04/1989 (procédure nationale). Rectificatifs : 18/09/2012 (cf. tableau face/face en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2013
	<u>NIFLURIL 250 mg, gélule</u> M Muscles et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AX Autres anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens M01AX02 acide niflumique <u>NIFLUGEL 2,5 %, gel</u> M Muscles et squelette M02 Topiques pour douleurs articulaires et musculaires M02A Topiques pour douleurs articulaires et musculaires M02AA Anti-inflammatoires non stéroïdiens pour une utilisation topique M02AA17 acide niflumique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 janvier 2011, la Commission a considéré que:

- le service médical rendu de NIFLURIL 250 mg, gélule, restait :
 - o important dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, et le traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires au niveau ORL et stomatologique ;
 - o modéré dans le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites ;
- le service médical rendu par NIFLUGEL 2,5%, gel restait :
 - o modéré dans le traitement symptomatique des tendinites superficielles ;
 - o faible dans le traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

NIFLURIL 250 mg, gélule

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique, 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 au :

- traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :
 - d'arthroses,
 - des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites
- traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu. »

NIFLUGEL 2,5 %, gel

- « Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions ».

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/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/01/2010 au 31/12/2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et concernent les paragraphes suivant : (cf. tableau face/face en annexe).

- 4.2 posologie ;
- 4.3 contre-indications ;
- 4.4 mises en garde spéciales et précaution d'emploi
- 4.5 interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ;
- 4.8 effets indésirables.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), l'ensemble de la gamme NIFLURIL (NIFLURIL 250 mg, gélule, NIFLURIL ADULTES 700 mg, suppositoire et NIFLURIL enfant 400 mg suppositoire sécable) a fait l'objet de 1 349 599 prescriptions et NIFLUGEL a fait l'objet de 382846 prescriptions.

NIFLURIL est majoritairement prescrit dans les pharyngites aiguës (21% des prescriptions), et NIFLUGEL dans les douleurs articulaires (10% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1 2 3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 janvier 2011, les places de NIFLURIL 250 mg, gélule et de NIFLUGEL 2,5%, gel dans la stratégie thérapeutique n'ont pas été modifiées.

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 5 janvier 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

NIFLURIL 250 mg, gélule

► L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde sont potentiellement graves et invalidants. Les rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines. La douleur au cours des manifestations inflammatoires au niveau ORL et stomatologique peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité / effets indésirables reste important dans :

- le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde ;
- et le traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires au niveau ORL et stomatologique.

Son rapport efficacité / effets indésirables reste moyen dans :

- le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites.
- le traitement des arthroses

► Il s'agit d'un médicament de première ou de 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.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu NIFLURIL 250 mg, gélule reste :

- **important** dans les indications suivantes :
 - rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde ;
 - arthrose ;
 - traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires au niveau ORL et stomatologique ;
- **modéré** dans le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites.

¹ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73: 492-509.

² Cécile Gaujoux-Viala et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014; 81: 303-12.

³ ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Juillet 2013.

NIFLUGEL 2,5% gel

► Les tendinopathies sont responsables d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle plus ou moins marquée. La plupart des entorses sont des lésions traumatiques bénignes, d'évolution rapidement favorable.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité / effets indésirables reste moyen dans l'ensemble des indications.

► Dans le traitement d'une tendinopathie, outre l'éviction et la correction des facteurs favorisants éventuels, on peut proposer des traitements locaux (AINS, infiltration de corticoïdes) et/ou systémiques selon la localisation et la sévérité de la tendinopathie. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule). L'utilisation d'AINS dont l'acide niflumique est surtout justifiée au stade aigu.

Dans le traitement de l'entorse bénigne, les topiques à base d'AINS peuvent être actifs sur l'œdème et la douleur. Ils constituent une alternative aux traitements médicamenteux généraux et sont compatibles avec le port d'une attelle amovible. Le paracétamol est l'antalgique systémique de première intention. La supériorité des AINS par rapport aux antalgiques n'est pas prouvée. Leur utilisation doit donc être mesurée et tenir compte du risque d'effets indésirables en fonction du terrain physiopathologique du patient et des médicaments en cours.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIFLUGEL 2,5%, gel percutané reste modéré dans le traitement symptomatique des tendinites superficielles et faible dans le traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

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 leur AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

NIFLURIL 250 mg, gélule

► Taux de remboursement proposé : 30%

NIFLUGEL 2,5%, gel percutané

► Conditionnements

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

ANNEXE

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

1) NIFLURIL 250mg, gélule

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
2. Composition	Acide niflumique.....250 mg Pour une gélule n°2 de 307 mg.. Pour les excipients, voir 6.1.	Acide niflumique.....250 mg Pour une gélule n°2 de 307 mg.. Pour les excipients, voir 6.1. Excipient à effet notoire : azorubine (E 122). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.2 Posologie	RESERVE A L'ADULTE et à l'enfant de plus de 12 ans. Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau. <u>Posologie</u> [...]	RESERVE A L'ADULTE et à l'enfant de plus de 12 ans. Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau. <u>Posologie</u> 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). [...]
4.3 Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement) ; • antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide niflumique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine ; • antécédents d'allergie à l'un des excipients de la gélule ; • ulcère gastro-duodénal en évolution ; • insuffisance hépatocellulaire sévère ; • insuffisance rénale sévère ; • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée; • enfant de moins de 12 ans. 	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement) ; • antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide niflumique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine acide acétylsalicylique ; • antécédents d'allergie à l'un des excipients de la gélule ; • ulcère gastro-duodénal en évolution ; • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ; • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ; • insuffisance hépatocellulaire sévère ; • insuffisance rénale sévère ; • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée; • enfant de moins de 12 ans.
4.4 Mises en garde spéciales	Mises en garde :	Mises en garde :

<p>et précautions d'emploi</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. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à AINS (cf. 4.3 Contre-indications).</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 (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p>L'acide niflumique sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).</p> <p>Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé. En effet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'acide niflumique pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, • l'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de NIFLURIL ADULTES 700 mg, suppositoire en cas de varicelle (cf. 4.8 Effets indésirables).</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>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à AINS (cf. 4.3 Contre-indications).</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 (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p>L'acide niflumique sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).</p> <p>Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé. En effet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'acide niflumique pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, • l'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de NIFLURIL ADULTES 700 mg, suppositoire en cas de varicelle (cf. 4.8 Effets indésirables).</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>Mises en garde spéciales</p> <p>L'utilisation concomitante de NIFLURIL 250 mg, gélule 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-</p>
--------------------------------	---	--

dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

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

Effets gastro-intestinaux

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

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 patient 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 NIFLURIL 250 mg, gélule, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladie gastro-intestinales

(recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à 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 l'acide niflumique.

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 l'acide niflumique 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, NIFLURIL 250 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de NIFLURIL 250 mg, gélule en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution

	<p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en début de traitement une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés. • ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés. 	<p>de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujets âgés • médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), • hypovolémie quelle qu'en soit la cause, • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée. <p>Rétention hydro-sodée</p> <p>Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).</p> <p>Hyperkaliémie</p> <p>Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.</p> <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en début de traitement une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés. • ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés. <p>L'acide niflumique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.</p> <p>Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé. En effet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acide niflumique, pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> • L'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. • Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122) et peut provoquer des réactions allergiques. <p>Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.</p>
4.5 Interactions	<p><u>Risque lié à l'hyperkaliémie :</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.</p> <p><u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :</u> Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'efitibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogue (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique. L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p>L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :</p>	<p><u>Risque lié à l'hyperkaliémie :</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.</p> <p><u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :</u> Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'efitibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogue (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique. L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p>L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :</p>

	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).</p> <p>+ Anticoagulants oraux Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <p>+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.</p> <p>+ Lithium Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p>	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ 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 < 3 g par jour) Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Anticoagulants oraux Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de 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). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <p>+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.</p> <p>+ Lithium Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min) Risque de majoration de la toxicité de pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p>
--	---	---

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Associations à prendre en compte

+ **Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost)**

Augmentation du risque hémorragique.

+ **Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)**

Risque d'hyperkaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 4520 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)

Surveillance biologique de la fonction rénale

Associations à prendre en compte

+ ~~Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost)~~

~~Augmentation du risque hémorragique.~~

+ ~~Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)~~

~~Risque d'hyperkaliémie.~~

+ **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

	<p>+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine)</p> <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus</p> <p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p>	<p>+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)</p> <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</p> <p>Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)</p> <p>Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) (sauf esmolol)</p> <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus</p> <p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p> <p>+ Déférasirox</p> <p>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p>
<p>4.8 effets indésirables</p>	<p><u>Effets liés à la voie d'administration :</u> Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques, troubles du transit, ulcères, perforations, colite hémorragique, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.</p>	<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><u>Effets liés à la voie d'administration :</u> Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques, troubles du transit, ulcères, perforations, colite hémorragique, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. 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,</p>

Réactions d'hypersensibilité

- dermatologiques : rash, urticaire, prurit, purpura. Rares cas d'érythème polymorphe et d'éruptions bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).
- Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

En raison de la présence d'azorubine (E 122), risque de réactions allergiques.

Effet sur le système nerveux central

- sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux

Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.

(voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, 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.

Affections cardiovasculaires

Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont aussi été rapportés en association au traitement par AINS.

Réactions d'hypersensibilité

- dermatologiques : rash, urticaire, prurit, purpura. Rares cas d'érythème polymorphe et d'éruptions bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).
- Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

En raison de la présence d'azorubine (E 122), risque de réactions allergiques.

Affections cutanées et des tissus mous

Très rarement des réactions bulleuses (comprendant le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Effet sur le système nerveux central

- sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux

Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.

	<p><u>Effets osseux</u> Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.</p> <p><u>Modifications biologiques</u> Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.</p> <p><u>Autres</u> Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).</p>	<p><u>Effets osseux</u> Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.</p> <p><u>Modifications biologiques</u> Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.</p> <p><u>Autres</u> Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de pharmacovigilance www.anism.sante.fr.</p>
--	---	--

2) **NIFLUGEL 2,5% gél**

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
4.8 Effets indésirables	[...]	<p>[...]</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de pharmacovigilance www.anism.sante.fr.</p>