

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

*sulindac***ARTHROCINE 100 mg, comprimé**

plaquettes thermoformées PVC-aluminium de 40 comprimés (CIP : 34009 319 063 3 9)

ARTHROCINE 200 mg, comprimé sécable

plaquettes thermoformées PVC-aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 319 065 6 8)

Laboratoire GERDA

Code ATC	M01AB02 (Anti-inflammatoires non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« -Traitement symptomatique au long cours : <ul style="list-style-type: none">○ des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,○ de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ; -Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : <ul style="list-style-type: none">○ rhumatismes abarticulaires, tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,○ arthroses. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) 100 mg : 28 décembre 1976 validée le 05 décembre 1996 200 mg : 28 octobre 1975 validée le 5 décembre 1996 Rectificatif du 18 septembre 2012 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 M Système musculo-squelettique M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens M01AB Dérivés de l'acide acétique et apparentés M01AB02 Sulindac

02 CONTEXTE

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

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR d'ARTHROCINE était important dans les indications suivantes :

- o rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et le rhumatisme psoriasique,
 - o arthrose.
- et modéré dans les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du sulindac, 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,
 - . 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité réalisée dans les indications actuellement validées pour ces spécialités.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} février 2007 au 30 avril 2011. Aucun nouveau PSUR n'a été transmis aux autorités sanitaires depuis 2011 conformément au calendrier européen de dépôt des PSUR pour ce médicament (la date de soumission du prochain PSUR fixée par l'EMA est le 28 septembre 2025).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, le RCP des spécialités ARTHROCINE a été modifié suite aux recommandations du CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain de l'Agence Européenne) relatives à l'utilisation des médicaments appartenant à la classe des AINS (cf. tableau face/face en annexe, rectificatif du 18 septembre 2012).

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 printemps 2016), ARTHROCINE a fait l'objet de 26 682 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de vente transmises par le laboratoire recueillies auprès des grossistes en France métropolitaine et dans les DOM-TOM en 2014, 10 337 boîtes du dosage à 100 mg et 34 157 de celui à 200 mg ont été vendues.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 décembre 2010, la place d'ARTHROCINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission a pris en compte la mise à jour par l'ANSM en Juillet 2013 des règles de bon usage des AINS. En tant qu'AINS, le sulindac expose à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. D'une manière générale, le choix d'un AINS doit reposer sur la prise en considération des facteurs de risque individuels du patient, du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS et des préférences personnelles du patient. Il est recommandé de les utiliser à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleur chronique, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique, de ne pas associer deux AINS et de respecter les contre-indications.

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

▀ L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante 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.

▀ 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

et reste moyen dans :

- le traitement de l'arthrose.

- le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites.

▀ Il s'agit d'un médicament de première ou de deuxième intention :

- dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et les rhumatismes abarticulaires, les AINS représentent le traitement symptomatique d'action immédiate de première intention.

- dans la prise en charge de l'arthrose, le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours. Les AINS dont le sulindac sont donc des traitements de deuxième intention (échec du paracétamol).

▀ 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 possible¹.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARTHROCINE 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 le rhumatisme psoriasique,
- arthrose.

et reste modéré dans les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites.

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.

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

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement au regard de la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

¹ AFSSAPS. Rappel des règles de bon usage des AINS 31 mars 2008.

RCP lors de la précédente évaluation par la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, au cours des repas.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><i>Traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses douloureuses et invalidantes:</i> la dose initiale est de 200 à 400 mg/jour. La posologie peut être adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement. <i>Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires et arthroses:</i> 4 comprimés à 100 mg, soit 400 mg par jour. La dose quotidienne totale de sulindac ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée ci-dessus, soit 400 mg/jour.</p> <p><u>Fréquence d'administration</u></p> <p>La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises par jour.</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> à partir du sixième mois de la grossesse (cf. chapitre GROSSESSE ET ALLAITEMENT), <input type="checkbox"/> antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, 	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p style="text-align: right;">2</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, au cours des repas.</p> <p><u>Posologie</u></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). <i>Traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses douloureuses et invalidantes:</i> la dose initiale est de 200 à 400 mg/jour. La posologie peut être adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement. <i>Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires et arthroses:</i> 4 comprimés à 100 mg, soit 400 mg par jour. La dose quotidienne totale de sulindac ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée ci-dessus, soit 400 mg/jour.</p> <p><u>Fréquence d'administration</u></p> <p>La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises par jour.</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), <input type="checkbox"/> antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de

- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- ulcère gastro-duodéal en évolution,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- hémorragies gastro-intestinales en cours,
- enfant de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, 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.

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 ou présentant des troubles de la fonction plaquettaire ainsi que chez le malade soumis à un traitement anticoagulant (cf. rubrique 4.5).

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

La survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et la non reprise d'ARTHROCINE (cf. 4.8 effets indésirables).

substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique,

- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- 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 hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- enfant de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante d'ARTHROCINE 100 mg, comprimé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. 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).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique 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'acide acétylsalicylique ou à un 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 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 ARTHROCINE 100 mg, comprimé, 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 (rectocolite 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 le sulindac.

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'etodolac 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. ARTHROCINE 100 mg, comprimé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

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:

- 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,

<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. contre-indications).</p> <p>Le sulindac sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-intestinal, hémorragies digestives).</p> <p>En cas d'insuffisance hépatique ou en cas de dysfonctionnement hépatique, une</p>	<p>□ néphropathie lupique,</p> <p>□ cirrhose hépatique décompensée.</p> <p><u>Rétention hydro-sodée</u></p> <p>Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, 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><u>Hyperkaliémie</u></p> <p>Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et la non reprise d'ARTHROCINE 100 mg, comprimé (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>En cas d'insuffisance hépatique ou en cas de dysfonctionnement hépatique, une surveillance étroite doit être effectuée chez ces patients, chez qui une réduction de posologie peut être nécessaire. Faire un bilan hépatique chaque fois qu'un malade sous ARTHROCINE 100 mg, comprimé présente une fièvre inexpliquée, un rash ou d'autres signes cutanés ou des signes généraux. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et non repris (voir rubrique 4.8). Le sulindac sera administré avec prudence chez les malades ayant des antécédents de lithiase rénale. Une bonne hydratation de ces patients est nécessaire.</p> <p>Dans certaines lithiases rénales, les métabolites du sulindac ont été rarement retrouvés comme composants principaux ou mineurs associés aux autres composants des calculs urinaires.</p> <p>Le sulindac, 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>
--	---

surveillance étroite doit être effectuée chez ces patients, chez qui une réduction de posologie peut être nécessaire.

Faire un bilan hépatique chaque fois qu'un malade sous ARTHROCINE présente une fièvre inexpliquée, un rash ou d'autres signes cutanés ou des signes généraux. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et non repris (cf. 4.8 effets indésirables).

En raison de la survenue possible d'œdèmes périphériques, ARTHROCINE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension, ou une pathologie favorisant une rétention hydrosodée.

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.

Le sulindac sera administré avec prudence chez les malades ayant des antécédents de lithiase rénale. Une bonne hydratation de ces patients est nécessaire.

Dans certaines lithiases rénales, les métabolites du sulindac ont été rarement retrouvés comme composants principaux ou mineurs associés aux autres composants des calculs urinaires.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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, 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 de médicaments suscités.

L'administration simultanée du sulindac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Risque lié à l'hyperkaliémie

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, 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 ou le tacrolimus, le triméthoprime.

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 hyperkaliémiant, 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.

L'administration simultanée du sulindac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées

- **autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses)** : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- **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.
- **héparines (voie parentérale)** : 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 (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- **lithium** (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam) : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). 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.
- **méthotrexate (utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine)** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- **ticlopidine** : augmentation du risque hémorragique (synergie des activités anti-agrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).

Associations déconseillées

□ **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

□ **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.

□ **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.

□ **Héparines 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 (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.

□ **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

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.

□ **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).

□ **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 du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

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), antagonistes des**

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 déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales).
Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.
Hydrater le malade et 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 ;
- pentoxifylline** : augmentation du risque hémorragique.
Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.

Associations à prendre en compte

- bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- ciclosporine, tacrolimus** : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé ;
- dispositif intra-utérin** : risque controversé de diminution de l'efficacité du dispositif intra-utérin ;
- thrombolytiques** : augmentation du risque hémorragique.

récepteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibitions des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 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

- 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.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

- Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

[...]

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation

[...]

4.8. Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux: ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de dyspepsie, anorexie, douleurs gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, ulcères, perforations, hémorragies digestives. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Quelques rares cas de colites ont été décrits.

Réactions cutanéomuqueuses:

- éruption, prurit,
- ont été rapportés de rares cas de réactions cutanées bulleuses à type d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell.

Réactions d'hypersensibilité:

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites, pouvant inclure des signes généraux (fièvre, anaphylaxie, œdème de Quincke), des signes cutanés (rash, prurit, vascularite allergique), des signes pulmonaires (crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), des signes rénaux, des anomalies hématologiques, des anomalies d'un ou plusieurs tests hépatiques. Des décès sont survenus chez quelques patients.

Effets hépatiques: des élévations des enzymes hépatiques et des cas d'hépatites et/ou d'ictère avec ou sans fièvre peuvent survenir, dans la plupart des cas, dans les trois premiers mois de traitement. Chez quelques patients, les résultats d'examen sont compatibles avec le diagnostic d'hépatite cholestatique.

Effets sur le système nerveux central: céphalées, vertiges, hallucinations sensorielles exceptionnelles. Des troubles visuels (vision floue, diplopie) ont été

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).

Effets gastro-intestinaux:

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

Effets cardiovasculaires

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

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

Réactions cutanées:

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant 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.

Réactions d'hypersensibilité:

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites, pouvant inclure des signes généraux (fièvre, anaphylaxie, œdème de Quincke), des signes cutanés (rash, prurit, vascularite allergique), des signes pulmonaires (crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), des signes rénaux, des anomalies hématologiques, des anomalies d'un ou plusieurs tests hépatiques. Des décès sont survenus chez quelques patients.

décrits.

Effets cardiovasculaires : palpitations, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une insuffisance cardiaque mal compensée.

Effets rénaux: hématurie, protéinurie, cristallurie, insuffisance rénale aiguë.

Effets hématologiques: thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire.

Effets divers: épistaxis, gynécomastie.

[...]

[...]

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SUBSTIPHARM
8, RUE BELLINI
75116 PARIS

1

Effets hépatiques:

Des élévations des enzymes hépatiques et des cas d'hépatites et/ou d'ictère avec ou sans fièvre peuvent survenir, dans la plupart des cas, dans les trois premiers mois de traitement. Chez quelques patients, les résultats d'examen sont compatibles avec le diagnostic d'hépatite cholestatique.

Effets sur le système nerveux central:

Céphalées, vertiges, hallucinations sensorielles exceptionnelles. Des troubles visuels (vision floue, diplopie) ont été décrits.

Effets rénaux:

Hématurie, protéinurie, cristallurie, insuffisance rénale aiguë.

Effets hématologiques:

Thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire.

Effets divers:

Epistaxis, gynécomastie.

[...]

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES GERDA
24 rue Erlanger
75016 PARIS