

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*flurbiprofène***ANTADYS 100 mg, comprimé pelliculé**

B/ 15 (CIP : 3400932676729)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	M01AE09 (anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« 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.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, aux :</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, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - 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 péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies, • Dysménorrhées après recherche étiologique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 30 mars 1984 Rectificatifs d'AMM le 18/09/2012 : Actualisation et harmonisation de l'information relative aux AINS non sélectifs au sein de l'UE (sécurité gastro intestinale, cardiovasculaire et cutanée en particulier) selon les recommandations émises par le CHMP de l'EMA en octobre 2005 relatives aux médicaments appartenant à la classe pharmacologique des AINS non sélectifs en particulier des médicaments à base de flurbiprofène (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2014 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AE Dérivés de l'acide propionique M01AE09 flurbiprofène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite 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 d'inscription du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que, en conformité aux avis rendus pour les autres AINS, le SMR de ANTADYS 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.

Le SMR restait modéré dans les indications suivantes :

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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, aux :

- Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le 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 péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
 - arthroses,
 - lombalgies,
 - radiculalgies,

Dysménorrhées après recherche étiologique.³

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 01/12/2010 au 31/11/2013).

► 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, aux mises en garde au cours de la grossesse 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 ».

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), ANTADYS a fait l'objet de 500 540 prescriptions, majoritairement dans les dysménorrhées (64 %).

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)¹. 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^{ème} mois de grossesse).

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

¹ ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Juillet 2013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf [accédé le 13/01/2016].

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 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 possible².

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANTADYS 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

² 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.

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

▶ **Conditionnements**

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

06 ANNEXE

Tableau comparatif du RCP d'ANTADYS

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>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.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au:</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, 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:<ul style="list-style-type: none">○ rhumatismes abarticulaires telles que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites;○ arthroses;○ lombalgies;○ radiculalgies.• Disménorrhées après recherche étiologique.	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>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.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au:</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, 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:<ul style="list-style-type: none">○ rhumatismes abarticulaires telles que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites;○ arthroses;○ lombalgies;○ radiculalgies.• Disménorrhées après recherche étiologique.
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Mode d'administration</u></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><u>Posologie</u></p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Mode d'administration</u></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><u>Posologie</u></p> <p>La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<ul style="list-style-type: none"> • Affections rhumatismales: <ul style="list-style-type: none"> ○ traitement d'attaque: 1 comprimé à 100 mg, 3 fois par jour soit 300 mg/jour, ○ traitement d'entretien: 1 comprimé à 100 mg, 1 à 2 fois par jour soit 100 à 200 mg/jour. • Dysménorrhées: 1 comprimé à 100 mg, 2 à 3 fois par jour soit 200 à 300 mg/jour dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes. 	<p style="color: red;">plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections rhumatismales: <ul style="list-style-type: none"> ○ traitement d'attaque: 1 comprimé à 100 mg, 3 fois par jour soit 300 mg/jour, ○ traitement d'entretien: 1 comprimé à 100 mg, 1 à 2 fois par jour soit 100 à 200 mg/jour. • Dysménorrhées: 1 comprimé à 100 mg, 2 à 3 fois par jour soit 200 à 300 mg/jour dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes.
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • à partir du 6^{ème} mois de grossesse (cf chapitre grossesse et allaitement), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, • ulcère gastro-duodéal en évolution, • insuffisance hépatocellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • enfant de moins de 15 ans. <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les anticoagulants oraux, • les autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), • les héparines (voie parentérale), • le lithium, • le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine), 	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé, • 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, • enfant de moins de 15 ans. <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les anticoagulants oraux, • les autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), • les héparines (voie parentérale), • le lithium, • le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine),

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>• la ticlopidine.</p> <p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></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'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.</p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères / perforations peuvent se produire à n'importe quel moment eu cours de traitement sans qu'il n'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 anti-coagulant ou autre antiagrégant plaquettaire (cf chapitre interactions médicamenteuses). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p>	<p>• le pemetrexed.</p> <p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'utilisation concomitante d'ANTADYS 100 mg, comprimé pelliculé 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'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).</p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères / perforations peuvent se produire à n'importe quel moment eu cours de traitement sans qu'il n'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 anti-coagulant ou autre antiagrégant plaquettaire (cf chapitre interactions médicamenteuses).</p> <p>En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p><u>Sujet âgé</u></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><u>Effets gastro-intestinaux</u></p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ANTADYS 100 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>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).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
	<p>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.</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'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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Effets cutanés</u></p> <p>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).</p> <p>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. ANTADYS 100 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>Précautions d'emploi</p> <p>La survenue de crise d'asthme chez certains patients peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf contre-indications).</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 diurèse et de la fonction rénales 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>susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution 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><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.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Le flurbiprofène, 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 médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians, 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.</p> <p>La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.</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><u>Associations déconseillées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Risque lié à l'hyperkaliémie</u></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians, 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.</p> <p>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.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémians, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>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>L'administration simultanée du flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p>Associations déconseillées</p> <ul style="list-style-type: none"> + 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

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Héparines (voie parentérale):- <p>augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale 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"> • Lithium (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam) <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"> • Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine) <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"> • Ticlopidine:- <p>augmentation du risque hémorragique (synergie des activités anti-agrégantes plaquettaires).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).</p> <p>Associations nécessitant précautions d'emploi</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).</p> <p>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"> + Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) <p>Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale 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"> + Lithium <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"> + Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) <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"> + Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min) <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> + Ciclosporine, tacrolimus

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II <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"> • Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine) <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"> • Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquent du temps de saignement. • Zidovudine : risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes), avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS. Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS. <p><u>Associations à prendre en compte :</u></p>	<p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <ul style="list-style-type: none"> + Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II <p>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).</p> <p>Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p> <p>Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> + Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 20 mg/semaine) <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"> + Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p>Surveillance biologique de la fonction rénale.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <ul style="list-style-type: none"> + Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) <p>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <ul style="list-style-type: none"> + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<ul style="list-style-type: none"> • Bêta-bloquants (par extrapolation, à partir de l'indométacine) réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). • Ciclosporine :- 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 	<p>rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> + Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) <p>Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> + Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) <p>Augmentation du risque hémorragique.</p> <ul style="list-style-type: none"> + Bêta-bloquants (sauf esmolol) <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitements</p> <p>Grossesse</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 3^{ème} trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :-</p> <ul style="list-style-type: none"> • le fœtus à :- <ul style="list-style-type: none"> - Une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel). - Un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios, • La mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement. <p>En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitements</p> <p>Grossesse</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 embryo-fœtale. 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</p>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>pendant les 5 premiers mois de grossesse. En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois.</p> <p>Allaitement Les A.I.N.S passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.</p>	<p>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> <ul style="list-style-type: none"> • une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). • un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios. • En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter: • un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament; • une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé. <p>En conséquence, le flurbiprofène est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).</p> <p>Allaitement Les A.I.N.S passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>- Effets gastro-intestinaux:</p>	<p>4.8 Effets indésirables</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>

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>Nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, hémorragies digestives occultes ou non, trouble du transit (diarrhées, constipation), ulcères, perforations.</p> <p>- Réactions d'hypersensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Générales: réaction anaphylactique, œdème de Quincke. • 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. <p>- Réactions cutanées</p> <p>Eruptions, rash, prurit, œdèmes, urticaires. Exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.</p> <p>- Atteintes rénales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rarement, insuffisance rénale • Exceptionnellement, oligurie et réduction de l'excrétion rénale calcique. <p>- Effets sur le système nerveux central</p>	<p>Effets gastro-intestinaux:</p> <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, méléna, hématoméso, 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>Effets cardiovasculaires</p> <p>Œdème, 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>Réactions d'hypersensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Générales: réaction anaphylactique, œdème de Quincke. • 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. <p>Réactions cutanées</p> <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>Effets rénaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

RCP en vigueur en juin 2010	RCP en vigueur au 18 septembre 2012
<p>Vertiges, céphalées.</p> <p>- <u>Autres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rarement, troubles de la vue. • Augmentation des transaminases. • Exceptionnellement: agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopénie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. <p><u>Effets sur le système nerveux central</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertiges, céphalées. <p><u>Autres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). • Rarement, troubles de la vue. • Augmentation des transaminases. • Exceptionnellement: agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopénie.
<p>4.9 Surdosage</p> <p>Transfert immédiat en milieu hospitalier.</p> <p>Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.</p> <p>Charbon activé pour diminuer la réabsorption du flurbiprofène.</p> <p>Traitement symptomatique.</p>	<p>4.9 Surdosage</p> <p>Transfert immédiat en milieu hospitalier.</p> <p>Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.</p> <p>Charbon activé pour diminuer la réabsorption du flurbiprofène.</p> <p>Traitement symptomatique.</p>