

MONOGRAPHIE

ANSAID*

Comprimés de flurbiprofène, USP
Comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5
www.pfizer.ca

Date de révision :
3 février 2010

Numéro de contrôle : 133863

* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc., 2010

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	32
SUDOSAGE	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
STABILITÉ ET CONSERVATION	36
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	45

ANSAID

Comprimés de flurbiprofène, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg	Lactose <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Ansaid (flurbiprofène) est indiqué dans les cas suivants :

- soulagement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la spondylarthrite ankylosante;
- soulagement de la douleur associée à la dysménorrhée;
- soulagement de la douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation (par exemple, bursite, tendinite ou traumatisme des tissus mous).

Chez les patients présentant un risque accru de complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques EXCLUANT l'emploi d'AINS (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ansaid ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, afin de réduire au minimum le risque de complications cardiovasculaires et gastro-intestinales (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Comme Ansaid est un AINS, il ne traite PAS la maladie et n'empêche pas sa progression.

En tant qu'AINS, Ansaid ne fait que soulager les symptômes de la maladie et réduire l'inflammation, tant que le patient continue à le prendre.

Sous-groupes de patients

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données obtenues lors des essais cliniques et depuis la mise sur le marché du produit donnent à penser que l'innocuité d'Ansaid varie avec l'âge (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'Ansaid n'ont pas été établies chez les enfants (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

Ansaid (flurbiprofène) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- En contexte périopératoire dans les cas de pontage aortocoronarien. Bien qu'Ansaid n'ait pas fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans ce contexte a donné lieu à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongement de l'accouchement.
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.
- En présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Lorsqu'il y a hypersensibilité connue ou présumée au flurbiprofène ou à tout autre ingrédient du produit, ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Chez les patients qui ont eu une crise d'asthme, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinuse, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions asthmatiques et anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certaines personnes. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre divers AINS (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes*).
- Chez les patients présentant un ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal en poussée évolutive, une hémorragie digestive, des antécédents d'ulcération récurrente ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- En présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale ou de tout autre trouble hémorragique.
- En présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
- En présence d'une insuffisance hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive.
- Lorsque la fonction rénale est lourdement altérée ou détériorée (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s). La surveillance s'impose chez les

sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*).

- Hyperkaliémie avérée (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique*).
- Chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Risque de complications cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Ansaid est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut augmenter avec l'usage prolongé. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

Il faut prescrire Ansaid avec prudence en présence d'une cardiopathie ischémique connue (comprenant, SANS s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine) et/ou d'une maladie vasculaire cérébrale connue (comprenant, SANS s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).

L'emploi d'un AINS, comme Ansaid, peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodée d'une manière qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut faire augmenter la tension artérielle ou exacerber une insuffisance cardiaque existante (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique).

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur Ansaid n'étaient pas conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé. Par conséquent, il faut se montrer prudent lorsqu'on décide de prescrire Ansaid.

Risque de complications digestives (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif).

L'emploi d'un AINS, comme Ansaid, est associé à une augmentation de la fréquence de complications gastro-intestinales (p. ex., ulcération gastroduodénale/duodénale, perforation, obstruction et hémorragie digestives).

Généralités

Les patients frêles ou affaiblis pourraient moins bien tolérer les effets indésirables de leur traitement; des précautions particulières doivent par conséquent être prises lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'effet indésirable, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Comme c'est le cas avec les autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on traite des personnes âgées, celles-ci risquant davantage de présenter une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque. On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque.

L'emploi concomitant d'Ansaïd et d'autres AINS, à l'exception de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire – n'est PAS recommandé en raison de l'absence de toute preuve démontrant un effet bénéfique synergique et du risque d'effets indésirables additifs (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS*). Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires, Ansaïd peut masquer les signes habituels d'infection.

Cancérogenèse et mutagenèse

(*Voir la rubrique TOXICOLOGIE*).

Système cardiovasculaire

Ansaïd est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut augmenter avec l'usage prolongé. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Ansaïd à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- hypertension
- dyslipidémie/hyperlipidémie
- diabète
- insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA)
- maladie coronarienne (athérosclérose)
- artériopathie périphérique
- tabagisme
- clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s

Chez les patients exposés à un risque élevé de complication cardiovasculaire, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques ne comportant pas la prise d'AINS. **Pour réduire au minimum le risque de complication cardiovasculaire, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Complications cardiovasculaires thrombotiques

Les médecins et les patients doivent demeurer vigilants à l'égard de la survenue de complications cardiovasculaires thrombotiques, même en l'absence d'antécédents de symptômes cardiovasculaires. Il importe d'informer les patients des signes et des symptômes évoquant la présence de complications cardiovasculaires graves ainsi que des mesures à prendre s'il y a lieu.

Rien n'indique véritablement que la prise concomitante d'AAS atténue le risque plus élevé de manifestations cardiovasculaires thrombotiques graves associé à l'usage d'un AINS. Par contre, l'administration concomitante d'AAS et d'un AINS augmente le risque de complications gastro-intestinales graves (*voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif***).

Hypertension

Les AINS, y compris Ansaïd, peuvent provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension existante, ce qui peut accroître le risque de manifestations cardiovasculaires. Les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse peuvent être moins réceptifs à ces médicaments lorsqu'ils prennent un AINS. Les AINS, incluant Ansaïd, doivent être administrés avec prudence chez les patients hypertendus. Il importe de surveiller attentivement la tension artérielle lorsqu'on amorce un traitement par un AINS et de maintenir cette surveillance tout au long du traitement.

Insuffisance cardiaque et œdème

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par Ansaïd. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par Ansaïd précipite une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. Ansaïd doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute affection prédisposant à la rétention liquidienne (*voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique***).

Système endocrinien et métabolisme

Le traitement par un AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. On recommande d'effectuer un dosage périodique des électrolytes sériques durant un traitement de longue durée, surtout chez les personnes exposées à un tel risque.

Corticoïdes

Ansaid (flurbiprofène) n'est PAS un substitut des corticoïdes. Il ne permet PAS de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque d'un traitement par un corticoïde peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'y aller graduellement (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes*).

Appareil digestif

Des effets toxiques graves d'ordre digestif (parfois mortels), tels que l'ulcération gastroduodénale/duodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie digestives, peuvent se produire à n'importe quel moment, en présence ou en l'absence de signes avant-coureurs, durant le traitement par un AINS, y compris Ansaid. Des troubles digestifs bénins, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par Ansaid, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de réactions digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population par des AINS mérite une attention toute particulière. **Pour réduire au minimum le risque de réaction digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées*).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction digestive toxique grave, de leur indiquer de cesser de prendre Ansaid et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire n'a PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients qui éprouvent une manifestation grave touchant le tube digestif supérieur au cours du traitement par un AINS ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an

subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations au niveau du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risques.

La fréquence de ces complications augmente proportionnellement à la dose.

Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit Ansaïd à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie digestive, car ces personnes, lorsqu'elles prennent un AINS, sont exposées à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. En pareil cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement à la lumière des risques qu'il comporte. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons l'infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, le traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'appartenance au sexe féminin, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- anticoagulants (p. ex., la warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel);
- corticoïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline).

Ansaïd doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients sujets à une irritation des voies digestives, particulièrement ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'une autre maladie inflammatoire des voies digestives telle que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. En pareil cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement à la lumière des risques qu'il comporte.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou d'hémorragie digestive, on doit cesser immédiatement le traitement au moyen d'Ansaïd, mettre en route un traitement approprié et suivre de près l'état du patient.

À ce jour, aucune étude n'a permis de repérer un groupe de patients à l'abri d'une ulcération ou d'une hémorragie. Il ressort des études menées à ce jour que tous les AINS peuvent avoir des effets sur les voies digestives. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer clairement les différences de risque existant entre les divers AINS.

Il n'existe aucune preuve que l'administration concomitante d'inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine ou d'antiacides puisse soit empêcher la survenue d'effets indésirables digestifs, soit permettre la poursuite du traitement à l'aide d'Ansaïd si ces effets indésirables se produisent.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent entraîner des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence mictionnelle accrue), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement et, dans certains cas, ils se sont aggravés avec sa poursuite. Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par Ansaïd, on devrait, en l'absence d'une autre explication, mettre immédiatement fin au traitement et vérifier si cette mesure provoque la disparition des symptômes. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire; les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants, les patients hémophiles ou ceux qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent Ansaïd.

Anticoagulants

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante d'Ansaïd et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'AAS, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moins prononcé, de plus courte durée et réversible.

L'efficacité d'Ansaid et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'ayant pas été démontrée, ces agents ne doivent PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres agents antiplaquettaires en prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, il ne faut PAS interrompre un traitement antiplaquettaire (p. ex., par l'AAS) en cours. Selon certaines données, l'utilisation d'un AINS avec l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS*).

L'administration concomitante d'Ansaid et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'emploi des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves lorsqu'elles surviennent.

Une anémie peut parfois être observée chez les patients qui reçoivent des AINS, dont Ansaid. Cette manifestation peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de sang dans le tube digestif ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients qui reçoivent un traitement prolongé par un AINS, y compris Ansaid, doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme c'est le cas pour les autres AINS, le flurbiprofène peut entraîner une augmentation limite des taux d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître.

Le patient qui présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats d'une épreuve de la fonction hépatique sont anormaux doit être évalué afin qu'on puisse vérifier la présence d'une réaction hépatique plus grave pendant le traitement par Ansaid. La mesure du taux d'ALAT (SGPT) constitue probablement l'indicateur le plus sensible d'une atteinte hépatique. Des élévations significatives (3 fois la limite supérieure de la normale) du taux d'ALAT ou d'ASAT (SGOT) ont été signalées lors d'essais cliniques comparatifs chez moins de 1 % des patients.

Des réactions hépatiques graves (comme l'ictère) et des cas d'hépatite, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, dont certains ont été mortels, ont été signalés lors de l'emploi d'AINS.

Bien que ces réactions soient rares, si les anomalies hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes de maladie hépatique (comme l'ictère) apparaissent ou si des manifestations généralisées (par exemple, éosinophilie, éruption cutanée, etc.) surviennent, il faut cesser l'administration du médicament.

Pendant un traitement prolongé, des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers. S'il faut absolument utiliser ce médicament en présence d'une atteinte hépatique, on doit surveiller attentivement le patient.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes

Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'avaient jamais été exposés à Ansaid. Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui prenaient Ansaid. On NE doit PAS administrer Ansaid aux patients qui présentent la triade provoquée par l'AAS. Ce complexe symptomatique se produit habituellement chez des patients asthmatiques qui font une rhinite, avec ou sans polyposse nasale, et qui, après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS, sont pris d'un bronchospasme grave pouvant être mortel (*voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS***).

Intolérance à l'AAS

Ansaid NE doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou

complet d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème angioneurotique, la rhinite ou les autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou par d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables (*voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**).

Réaction croisée

Les patients allergiques à un AINS peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Réactions cutanées graves

(Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau et annexes cutanées.**)

Système immunitaire

(Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection – Méningite aseptique.**)

Infection

Ansaid, comme les autres AINS, peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique

On a observé des cas rares de symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) avec l'emploi de certains AINS. Les personnes atteintes de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent plus particulièrement prédisposées. Par conséquent, le médecin doit surveiller de près l'apparition de telles complications chez ces personnes.

Système nerveux

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, de l'acouphène, une perte d'acuité auditive, de l'insomnie ou des symptômes de dépression durant un traitement par un AINS, comme Ansaid. Dans les essais cliniques, entre 1 et 3 % des patients ont présenté de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression lors de l'utilisation d'Ansaid. Si de tels effets indésirables se produisent, le patient doit faire preuve de prudence lors de l'accomplissement d'activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a rapporté des cas de vision brouillée et affaiblie chez des patients traités par un AINS, y compris Ansaïd. En présence de tels symptômes, il faut cesser l'administration d'Ansaïd et effectuer un examen ophtalmologique. Les patients qui reçoivent Ansaïd durant une longue période doivent se soumettre périodiquement à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires _

(Voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS – Pontage aortocoronarien.**)

Facultés mentales

Certains patients qui prennent Ansaïd peuvent éprouver des symptômes de dépression (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux.**)

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration prolongée d'AINS a donné lieu à des cas de nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie légère et, parfois, de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale attribuable aux AINS peut survenir chez les patients atteints d'une affection prérénale entraînant une réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal. Dans ce contexte, les prostaglandines rénales exercent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Chez ces patients, l'AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines qui est fonction de la dose administrée et occasionner une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), une déshydratation, une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, ceux qui suivent un régime hyposodé, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ainsi que les patients âgés. On a observé des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par un AINS. Même les patients à risque ayant montré qu'ils pouvaient tolérer un AINS dans des conditions stables peuvent connaître une décompensation en période de stress accru (p. ex., déshydratation provoquée par une gastroentérite). L'arrêt de la prise des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, comme Ansaïd, chez un patient présentant une déshydratation marquée. Il est

conseillé de réhydrater le patient avant d'entreprendre le traitement. Des précautions s'imposent également en présence d'une maladie rénale. Comme Ansaïd et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins, il faut utiliser cet agent avec une grande prudence lorsque la fonction rénale est altérée. Dans ces cas, il faut envisager l'utilisation d'une plus faible dose d'Ansaïd et surveiller étroitement l'état du patient.

Durant un traitement de longue durée, une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose.

Néphropathie au stade avancé

(Voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**.)

Équilibre hydro-électrolytique

Les AINS, y compris Ansaïd, peuvent favoriser une rétention sodée qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et aboutir à une augmentation de la tension artérielle et à l'exacerbation d'une insuffisance cardiaque existante. La prudence est donc recommandée lorsqu'on prescrit Ansaïd à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, dont la fonction cardiaque est affaiblie, qui sont hypertendus ou âgés, ou encore qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention liquidienne (*voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire***).

Les AINS, y compris Ansaïd, peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez ceux qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il convient de doser périodiquement les électrolytes au cours du traitement (*voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS***).

Appareil respiratoire

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle et reproductive

Ansaid, comme les autres médicaments qui inhibent l'activité de la COX et la synthèse des prostaglandines, peut nuire à la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de devenir enceintes. Il faut envisager d'interrompre le traitement par Ansaid chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'évaluations de la fertilité.

Peau et annexes cutanées

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythrodermie et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Ces réactions sont peu fréquentes et, dans la plupart des cas, ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Le lien causal n'est donc PAS clair. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital, mais si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré, il est possible de les maîtriser. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations particulières

Femmes enceintes

Ansaid est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongement de l'accouchement (voir la rubrique TOXICOLOGIE).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Ansaid durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (voir la rubrique TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des répercussions négatives sur la grossesse et sur le développement de l'embryon ou du fœtus. Des données épidémiologiques indiquent que la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse est associée à un risque accru d'avortement spontané et de malformation cardiaque.

Les études réalisées chez l'animal montrent que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne un accroissement des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, on a constaté une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été

observé lors d'études menées chez des animaux, la mise bas a été retardée et prolongée, et la fréquence de la mortalité a augmenté. Le flurbiprofène traverse la barrière placentaire.

Femmes qui allaitent

L'innocuité du flurbiprofène pendant l'allaitement n'a pas été établie. Le flurbiprofène passe dans le lait maternel. L'usage de ce médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement (*voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans)

(*Voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**.)

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme c'est le cas pour tous les AINS, Ansaïd (flurbiprofène) doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, les femmes en particulier (*voir la rubrique*

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Les patients de plus de 65 ans (que l'on appelle personnes âgées dans le présent document) et les patients frêles ou affaiblis sont plus vulnérables à divers effets indésirables des AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les hémorragies. La plupart des manifestations digestives mortelles ont été signalées dans cette population. Les patients âgés présentent également un risque d'ulcération et d'hémorragie de l'œsophage inférieur.

Chez ces patients, il faut envisager une dose initiale inférieure à celle qui est recommandée habituellement, suivie, au besoin, d'une adaptation individuelle sous étroite surveillance médicale. (*Voir les renseignements fournis dans la présente section sous les rubriques* Système endocrinien et métabolisme *et* Fonction rénale. *Voir également les renseignements présentés dans la section* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Glucocorticoïdes**.)

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire : (Hypertension) : Il faut surveiller la tension artérielle de façon régulière pendant le traitement par Ansaïd (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – Hypertension**).

Fonction rénale : On doit exercer une surveillance de la fonction rénale (créatinine sérique, urée sérique, etc.) chez les patients à risque élevé tels que les personnes âgées, les personnes souffrant d'une néphropathie au stade avancé, d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète, et chez les personnes prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA ou du méthotrexate en concomitance (*voir les rubriques* **CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs et méthotrexate et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydro-électrolytique**). Si une anomalie des résultats des épreuves de la fonction rénale persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par Ansaïd.

Chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris Ansaïd, il importe également de surveiller régulièrement les électrolytes, comme le potassium sérique, afin de vérifier qu'ils ne présentent aucun signe ni symptôme de maladie rénale (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydro-électrolytique**).

Fonction hépatique

En présence de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques, il faut entreprendre un suivi étroit afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par Ansaïd. Si une anomalie persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par Ansaïd (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Fonction hématologique

On observe souvent de l'anémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et cette anémie s'aggrave parfois lors de l'emploi d'AINS. Ces derniers peuvent être à l'origine d'une rétention aqueuse ou de légères pertes sanguines digestives chez certains patients. Par conséquent, on doit évaluer périodiquement les taux d'hémoglobine chez les patients présentant des concentrations initiales d'hémoglobine égales ou inférieures à 10 g/dL et qui seront soumis à un traitement de longue durée (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Dyscrasies sanguines**).

L'administration concomitante d'Ansaïd et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS – Anticoagulants).

Lithium plasmatique : Lorsque le lithium et le flurbiprofène sont administrés en concomitance, on recommande de diminuer la dose de lithium et de surveiller les concentrations plasmatiques de ce dernier. Il importe également de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par un AINS (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Lithium*).

Altérations de la vision : Une vision trouble ou amoindrie a été signalée lors de l'emploi d'Ansaïd et d'autres AINS. Les patients qui se plaignent de troubles oculaires doivent subir des examens ophtalmologiques (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction visuelle*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent signalés lors de l'utilisation d'AINS sont les effets digestifs, les ulcères gastroduodénaux, avec ou sans hémorragie, étant les plus graves. Quelques cas de mortalité ont été enregistrés, particulièrement chez les personnes âgées.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Lors d'essais cliniques parrainés par l'entreprise, 2820 patients ont été traités à l'aide d'Ansaïd (flurbiprofène). Les effets indésirables digestifs étaient les plus fréquents; les plus graves étaient l'hémorragie digestive et l'ulcération.

Effets survenus chez ≥ 1 % des patients ayant reçu Ansaïd durant les essais cliniques

Système nerveux central

Céphalées	2,6 %
Asthénie	1,0 %

Appareil digestif

Douleurs abdominales	6,8 %
Dyspepsie	6,0 %
Diarrhée	5,7 %
Nausées	4,5 %
Constipation	2,6 %
Hémorragie digestive	1,7 %
Flatulence	1,4 %
Vomissements	1,2 %
Élévation des enzymes hépatiques	1,4 %

Peau et annexes cutanées

Éruption	1,9 %
----------	-------

Organisme entier

Œdème	2,6 %
Douleur	1,9 %

Syndrome grippal	2,0 %
Sang et système lymphatique	
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	4,6 %
Appareil respiratoire	
Pharyngite	6,1 %
Infection	1,2 %
Rhinite	1,3 %
Sinusite	1,6 %
Sens	
Étourdissements	1,5 %
Acouphène	1,2 %
Appareil génito-urinaire	
Infections des voies urinaires	1,5 %

Effets indésirables moins fréquents survenus au cours des essais cliniques (< 1 %)

Système cardiovasculaire	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : hypertension, arythmie, problèmes inotropes, palpitations, vasodilatation, angine, phlébite, détresse vasculaire, extrasystoles, insuffisance cardiaque droite, infarctus du myocarde, vasculite
	Fréquence de moins de 0,1 % : tachycardie, syncope
Système nerveux central	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : somnolence, hypertonie, insomnie, nervosité, paresthésie, dépression, altération de l'humeur, tremblements, anxiété, amnésie, migraine, ataxie, accident vasculaire cérébral, confusion, ischémie cérébrale, malaise, accroissement des réflexes
	Fréquence de moins de 0,1 % : anomalies de l'EEG, névralgie, convulsions, méningite, troubles de la parole, secousses musculaires, euphorie, baisse de la libido
Peau et annexes cutanées	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : infections herpétiques, alopecie, sécheresse de la peau, eczéma, changement de la coloration des ongles, prurit, sueur, ulcération cutanée, urticaire
	Fréquence de moins de 0,1 % : séborrhée, œdème angioneurotique, exfoliation

Appareil digestif	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : augmentation de l'appétit, stomatite, douleurs digestives, gastrite, gastroentérite, ulcère (gastroduodéal ou gastrique), méléna (y compris la rectorragie et la diarrhée sanglante), inflammation buccale, éructation, sécheresse de la bouche, œsophagite, hématurie, colite, hépatite, gêne rectale, abcès périodontique, gingivite, glossite, anorexie, vomissements
	Fréquence de moins de 0,1 % : saignement des gencives, cholécystite
Organisme entier	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : fièvre, augmentation du volume abdominal, frissons, infection, réaction allergique, mort
	Fréquence de moins de 0,1 % : blessure
Sang et système lymphatique	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : anémie ferriprive, ecchymose, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie
	Fréquence de moins de 0,1 % : anémie, leucocytose, pétéchie, thrombocytopénie, anomalie de la formule leucocytaire
Métabolisme	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : variations pondérales, hyperuricémie
	Fréquence de moins de 0,1 % : variations électrolytiques (Ca^{++} , K^{+}), augmentation des taux de créatinine-kinase, soif
Appareil locomoteur	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : arthrite, blessure, myalgie
	Fréquence de moins de 0,1 % : myasthénie, ténosynovite, affection articulaire
Appareil respiratoire	Fréquence de 0,1 à 1,0 % : bronchite, épistaxis, toux accrue, dyspnée, laryngite, trouble pulmonaire, asthme, altérations de la voix
	Fréquence de moins de 0,1 % : hyperventilation, détresse pleurale, infarctus pulmonaire, embolie pulmonaire, pneumonie

Sens Oreilles : vertiges : 0,6 %; douleur : 0,3 %; troubles auditifs : 0,2 %

Fréquence de moins de 0,1 % : perturbations vestibulaires

Yeux : inflammation oculaire : 0,3 %; amblyopie : 0,6 %; perturbations visuelles : 0,4 %; blépharite : 0,1 %; conjonctivite : 0,5 %; kératoconjonctivite : 0,1 %; photophobie : 0,1 %

Fréquence de moins de 0,1 % : diplopie, altérations du champ visuel, opacité cornéenne, détresse lacrymale, glaucome, douleur, sclérite

Autres : altérations gustatives : 0,2 %; parosmie : < 0,1 %

Appareil génito-urinaire Fréquence de 0,1 à 1,0 % : anomalies urinaires, hématurie, cystite, pollakiurie, vaginite, douleur mammaire, anomalies de la fonction rénale

Fréquence de moins de 0,1 % : dysurie, albuminurie, pyurie, douleur, calculs rénaux, insuffisance rénale, incontinence, anomalie éjaculatoire, leucorrhée, urétrite, rétention, dysménorrhée, douleurs menstruelles, impuissance

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les autres manifestations indésirables d'importance associées dans le temps à la prise d'Ansaid et signalées depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale sont énumérées ci-après. Comme ces manifestations sont déclarées volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit. Ces manifestations comprennent les suivantes : méningite aseptique, ictère cholestatique et non cholestatique, exacerbation d'une maladie intestinale inflammatoire, inflammation de l'intestin grêle avec perte de sang et de protéines, photosensibilité, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, néphrite interstitielle et anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

On a observé une réduction du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite dans les essais cliniques chez 4,6 % des patients. Toujours dans les essais cliniques, l'anémie ferriprive, les ecchymoses, l'éosinophilie, la leucopénie, la lymphadénopathie et la neutropénie ont été signalées à une fréquence se situant entre 0,1 % et 1,0 % (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**). Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des facteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, l'appartenance au sexe féminin et la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant ou d'un stéroïde par voie orale ont été associés à un accroissement du risque de manifestations digestives indésirables telles que l'ulcération et l'hémorragie.

Ansaid se lie très fortement (99 %) à l'albumine sérique humaine. On estime que moins de 10 % des principaux sites de liaison sont occupés aux concentrations thérapeutiques. Les résultats d'études in vitro donnent à penser qu'Ansaid se lie à l'albumine à un site principal (de type II) différent de celui de médicaments comme les anticoagulants, les sulfamides et la phénytoïne (de type I). Cela dit, les patients recevant ces médicaments en association doivent faire l'objet d'une surveillance.

La biotransformation du flurbiprofène s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le flurbiprofène à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma.

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

La prise concomitante d'Ansaid et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, n'est PAS recommandée, étant donné l'absence de données étayant

l'obtention d'un effet bénéfique synergique et le risque d'effets indésirables additifs.

Par exception, l'AAS peut être administré à faible dose en protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est employé comme analgésique ou anti-inflammatoire; il faut se souvenir que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs.

L'administration concomitante d'Ansaïd et d'AAS peut réduire de manière significative les concentrations de flurbiprofène.

Certains AINS (p. ex., l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS administré à faible dose, probablement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Antiacides

Chez les sujets âgés, des suspensions antiacides ont causé une réduction de la vitesse, mais non du degré d'absorption du flurbiprofène.

Anticoagulants

Dans de nombreuses études, on a constaté que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque d'effets indésirables digestifs tels que les ulcères et les hémorragies (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants*).

Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'Ansaïd et de warfarine exige une surveillance rigoureuse pour s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier la dose de l'anticoagulant.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.

L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car il peut arriver que la tension artérielle s'accroisse de façon marquée.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS)

En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il y a risque accru d'hémorragie lorsqu'un antiplaquettaire est administré en concomitance avec un AINS, y compris Ansaïd (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Effets antiplaquettaires*).

Bêtabloquants

Un prétraitement à l'aide d'Ansaïd a atténué l'effet hypotensif du propranolol, mais n'a pas semblé modifier la réduction de la fréquence cardiaque obtenue au moyen du bêtabloquant.

Cimétidine et ranitidine

L'administration de ces agents peut provoquer une augmentation légère, mais néanmoins statistiquement significative, de la concentration sérique du flurbiprofène.

Contraceptifs oraux

Il n'existe aucune donnée sur une éventuelle interaction médicamenteuse entre Ansaïd et les contraceptifs oraux.

Cyclosporine et tacrolimus

Les effets de l'administration concomitante de flurbiprofène avec de la cyclosporine ou du tacrolimus n'ont pas été étudiés, mais la prise concomitante de l'un ou l'autre de ces deux agents et d'un AINS peut accroître les effets néphrotoxiques de la cyclosporine ou du tacrolimus, en raison des effets de l'AINS sur les prostaglandines rénales. L'administration concomitante de flurbiprofène et de cyclosporine ou de tacrolimus impose une surveillance de la fonction rénale.

Digoxine

L'administration de cet agent avec du flurbiprofène n'a pas modifié les concentrations sériques à l'état d'équilibre de l'un ou l'autre des médicaments.

Diurétiques

Selon les résultats des études cliniques et les données de pharmacovigilance, les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques.

Ansaïd peut nuire aux effets du furosémide. Les AINS entravent l'action des diurétiques thiazidiques et des diurétiques d'épargne potassique.

Glucocorticoïdes

Il ressort de nombreuses études que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes par voie orale accroît le risque d'effets indésirables digestifs comme l'ulcération et l'hémorragie, tout particulièrement chez les patients de plus de 65 ans.

Hypoglycémiant oraux

L'administration concomitante de flurbiprofène et d'agents hypoglycémiant a entraîné une légère diminution de la glycémie, mais n'a pas produit de signes ni de symptômes d'hypoglycémie.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

L'administration concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine peut accroître le risque d'ulcération et d'hémorragie digestives (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif*).

Lithium

L'emploi concomitant de lithium et de flurbiprofène a entraîné une élévation significative des concentrations plasmatiques minimales de lithium et de l'aire sous la courbe. Lorsque le lithium et le flurbiprofène sont administrés en concomitance, on recommande de diminuer la dose de lithium. Il importe également de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par un AINS.

Méthotrexate

Bien qu'on n'ait fait état d'aucune interaction pharmacocinétique entre de faibles doses de méthotrexate et de flurbiprofène chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde dont la fonction rénale est normale, on recommande de surveiller les signes et les symptômes de toxicité ainsi que la fonction rénale chez ces personnes. On doit diminuer la dose de méthotrexate en cas de toxicité ou d'altération de la fonction rénale. On n'a pas étudié l'interaction entre le flurbiprofène et le méthotrexate administré à des doses moyennes et élevées. Comme on a signalé des effets toxiques importants après l'emploi concomitant de méthotrexate à des doses moyennes ou élevées et d'autres AINS, l'utilisation concomitante de méthotrexate à des doses moyennes ou élevées et de flurbiprofène doit être évitée.

Substrats de la CYP 2C9

La biotransformation du flurbiprofène s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le flurbiprofène à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec des herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut évaluer s'il convient de réduire la dose initiale chez les personnes âgées.

La biotransformation du flurbiprofène s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le flurbiprofène à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma.

Posologie recommandée et réglage posologique

Polyarthrite rhumatoïde, arthrose et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 200 mg par jour en prises fractionnées. Certains patients peuvent avoir besoin d'une dose allant jusqu'à 300 mg par jour. La posologie doit être adaptée jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien efficace minimale. Durant le traitement, la dose quotidienne maximale de 300 mg ne doit être utilisée que pendant l'exacerbation des symptômes et non comme dose d'entretien (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dysménorrhée

La posologie recommandée est de 50 mg, 4 fois par jour.

Douleur légère à modérée

La dose habituelle recommandée est de 50 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre le médicament dès que l'on se rend compte de l'oubli. Si la prochaine dose doit être prise au cours des 2 heures qui suivent, il faut prendre une seule dose maintenant et sauter la dose suivante.

Administration

Ansaid (flurbiprofène) doit être pris immédiatement après un repas, ou avec des aliments ou du lait.

SURDOSAGE

On possède des renseignements sur le surdosage d'Ansaïd (flurbiprofène) pour 13 enfants et 12 adultes; toutes les personnes ayant reçu une surdose de flurbiprofène seulement et toutes les personnes exposées à plus d'un médicament, sauf une, se sont rétablies. Les manifestations d'une surdose de flurbiprofène étaient les suivantes : diminution de l'état de conscience, coma, diminution du tonus musculaire, céphalées, diplopie, hausse du taux des enzymes hépatiques, dépression respiratoire, nausées et douleur épigastrique.

En cas de surdosage d'un AINS, il faut appliquer un traitement symptomatique ainsi que des mesures de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il peut être indiqué de provoquer le vomissement ou d'administrer du charbon activé (de 60 à 100 g chez les adultes et de 1 à 2 g/kg chez les enfants) ou un cathartique osmotique dans le cas des patients qui consultent moins de 4 heures après l'ingestion et qui présentent des symptômes ou de ceux qui ont pris une surdose importante (de 5 à 10 fois la dose usuelle). Il se peut que la diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo-perfusion ne soient pas utiles en raison de la forte liaison aux protéines.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action du flurbiprofène, comme celui d'autres AINS, est inconnu. Cela dit, son action thérapeutique n'est pas due à une stimulation surrénalohypophysaire. Le flurbiprofène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. La diminution de la synthèse des prostaglandines qu'il provoque peut expliquer en partie l'effet anti-inflammatoire au niveau de la cellule.

Pharmacodynamique

Ansaïd (flurbiprofène), dérivé de l'acide phénylcanoïque, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) possédant également des propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Pharmacocinétique

Tableau 1. Résumé des valeurs pharmacocinétiques moyennes (É.-T.) pour le flurbiprofène

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	Aire sous la courbe (ASC* ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$))	Volume de distribution apparent ($V_z/F, L$)	Demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}, h$)
Dose unique de 100 mg Adultes sains (de 18 à 40 ans) n = 15	14 (4)	1,9 (1,5)	83 (20)	14 (3)	7,5 (0,8)
À l'équilibre (100 mg aux 12 heures) Patients âgés atteints d'arthrite (de 65 à 83 ans) n = 13	16 (5)	2,2 (3)	77 (24)	12 (5)	5,8 (1,9)

*ASC : de 0 à l'infini pour les doses uniques et de 0 à la fin de l'intervalle posologique pour les doses multiples

Absorption

Dans des études sur la biodisponibilité menées chez des volontaires sains, Ansaïd a atteint sa concentration sanguine maximale en 2 heures environ (intervalle de 0,5 à 4 heures). La prise d'Ansaïd avec de la nourriture n'influe pas sur la biodisponibilité totale du médicament, mais elle retarde son absorption.

Distribution

Ansaïd se lie très fortement (99 %) aux protéines plasmatiques humaines comme l'albumine, mais on estime que moins de 10 % des principaux sites de fixation de l'albumine sont occupés par le médicament. Le flurbiprofène se fixe à l'albumine à un site principal différent de celui qu'utilisent les anticoagulants, les sulfamides et la phénytoïne. Les concentrations sériques maximales moyennes de flurbiprofène étaient plus élevées chez les femmes âgées.

Biotransformation

La biotransformation du flurbiprofène s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. Ansaïd est rapidement métabolisé; il est éliminé dans l'urine sous forme de médicament libre inchangé (20 %) et de métabolites hydroxylés (50 %). Environ 90 % du flurbiprofène dans l'urine est présent sous forme conjuguée. Dans des modèles d'inflammation chez l'animal, les métabolites ont affiché une faible activité.

Excrétion

La demi-vie d'élimination du flurbiprofène est d'environ 7 heures (intervalle de 3 à 9 heures). L'excrétion d'Ansaïd est virtuellement complète (de 88 à 98 %) 24 heures après la prise de la dernière dose.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

À l'exception des femmes âgées, la pharmacocinétique du flurbiprofène était la même chez les patients âgés arthritiques, les plus jeunes patients arthritiques et les jeunes volontaires sains qui ont reçu une dose unique ou de multiples doses d'Ansaïd à 100 mg en comprimés. Les concentrations sériques maximales moyennes de flurbiprofène étaient plus élevées chez les femmes âgées; par conséquent, il peut être nécessaire de modifier les doses qui leur sont administrées.

Métaboliseurs lents de la CYP 2C9

La biotransformation du flurbiprofène s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le flurbiprofène à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma.

Insuffisance hépatique

Comme la biotransformation hépatique peut être responsable de plus de 90 % de l'élimination du flurbiprofène, il peut être nécessaire de réduire la posologie d'Ansaïd chez les patients atteints d'une maladie du foie. Cependant, la pharmacocinétique des isomères R- et S- du flurbiprofène n'a présenté aucune différence chez les patients alcooliques atteints de cirrhose (n = 8) et chez les jeunes volontaires sains (n = 8) à la suite de l'administration d'une dose unique de 200 mg d'Ansaïd en comprimés. La liaison du flurbiprofène aux protéines plasmatiques peut être réduite chez les patients atteints d'une affection hépatique qui présentent des concentrations d'albumine sérique inférieures à 3,1 g/dL (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Insuffisance rénale

La clairance rénale est une importante voie d'élimination des métabolites du flurbiprofène, mais une voie d'élimination très secondaire de la molécule inchangée (= 3 % de la clairance totale). Aucune différence significative n'a été relevée entre les volontaires sains (n = 6, dose unique de 50 mg) et les patients atteints d'une insuffisance rénale (n = 8, clairance de l'inuline se situant entre 11 et 43 mL/min, doses multiples de 50 mg) pour ce qui est de la clairance des isomères R- et S- du flurbiprofène non liés aux protéines plasmatiques. La liaison du flurbiprofène aux protéines plasmatiques peut être réduite chez les patients atteints d'une affection rénale qui présentent des concentrations d'albumine sérique inférieures à 3,9 g/dL.

L'élimination des métabolites du flurbiprofène peut être moins rapide chez les patients atteints d'une affection rénale (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*).

La quantité de flurbiprofène qui passe du sang au dialysat est très faible chez les patients qui subissent une dialyse péritonéale ambulatoire continue.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ansaid (flurbiprofène) est offert en comprimés elliptiques pelliculés dosés à 50 mg (blancs) et à 100 mg (bleus), marqués du logo Ansaid, en flacons de 100.

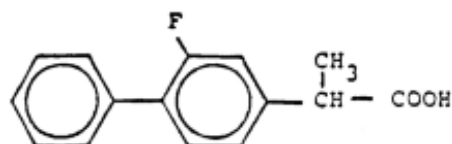
Les comprimés Ansaid (les deux teneurs) contiennent les excipients suivants : cire de carnauba, silice colloïdale, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, propylèneglycol et dioxyde de titane. De plus, les comprimés dosés à 100 mg contiennent du bleu n° 2 (F.D.C.).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Flurbiprofène
Nom chimique : acide (±)-2-(2-fluorobiphényl-4-yl)propanoïque
Formule moléculaire : $C_{15}H_{13}FO_2$
Masse moléculaire : 244,26
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou crème; point de fusion : 110 °C. Légèrement soluble dans l'eau à un pH de 7 et facilement soluble dans la plupart des solvants polaires.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques à répartition aléatoire portant sur Ansaid n'étaient pas conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé.

Polyarthrite rhumatoïde

Huit essais comparatifs multicentriques avec placebo ou témoin actif (AAS – de 3600 à 4000 mg par jour; ibuprofène – de 2400 à 3200 mg par jour) ont permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (*dose quotidienne moyenne : 50 mg, 4 fois par jour*) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez des adultes. Deux essais de longue durée (24 et 52 semaines) ont englobé 884 patients, dont 445 ont reçu du flurbiprofène.

Arthrose

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (*dose quotidienne moyenne : 50 mg, 2 ou 3 fois par jour*) dans le traitement de l'arthrose ont été démontrées dans le cadre de six essais comparatifs multicentriques avec placebo ou témoin actif, dont cinq étaient de courte durée et un de longue durée, et d'un essai sans insu à long terme de 26 semaines. Au total, les données relatives à 496 patients souffrant d'arthrose traités par le flurbiprofène ont été retenues pour les analyses statistiques. Les cinq études de courte durée ont comparé le flurbiprofène à l'AAS (de 2000 mg à 4000 mg par jour), à l'ibuprofène (1600 mg) ou à un placebo. L'étude de longue durée (24 semaines) a comparé le flurbiprofène (n = 22 patients) à l'AAS (n = 23 patients).

Spondylarthrite ankylosante

Cinq études comparatives multicentriques avec témoin actif ont permis de déterminer l'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Deux de ces études, de longue durée (de 26 semaines chacune), ont comparé le flurbiprofène au phénylbutazone (de 200 mg à 500 mg par jour) et à l'indométhacine (de 25 mg 3 fois par jour à 150 mg par jour), respectivement. Les données provenant de 107 patients ayant reçu du flurbiprofène ont été incluses dans les analyses statistiques; 73 de ces patients ont participé aux études de longue durée. Dans ces essais, la dose quotidienne moyenne de flurbiprofène était de 50 mg, 3 ou 4 fois par jour.

Dysménorrhée

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le traitement de la dysménorrhée ont été démontrées grâce à trois essais comparatifs croisés réalisés à double insu avec témoin actif et placebo. Dans ces essais, le flurbiprofène (50 mg) a été comparé à l'AAS (650 mg) et à un placebo au cours de trois cycles menstruels douloureux successifs. Des données analysables ont été obtenues de 133 femmes ayant pris les médicaments à l'étude pendant les trois cycles. Parmi les paramètres évalués se trouvaient la satisfaction des patientes à l'égard des médicaments, le degré moyen de

soulagement et le besoin de médicament additionnel.

Douleur légère à modérée

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le soulagement des symptômes provoqués par une bursite ou une tendinite aiguë ont été établies dans une étude de détermination de la dose réalisée sans insu et une étude comparative menée à double insu avec placebo et témoin actif. Dans ces deux études, 60 patients ont reçu le flurbiprofène.

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (50 mg ou 25 mg) dans le soulagement de la douleur consécutive à une extraction dentaire ont été démontrées dans le cadre de deux études comparatives portant sur une dose unique réalisées à double insu avec placebo et témoin actif (AAS à 650 mg). Au total, 190 patients ont reçu du flurbiprofène.

Pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (50 mg et 25 mg) dans le traitement de la douleur utérine post-partum et de la douleur consécutive à l'épisiotomie, on a eu recours à deux études comparatives portant sur une dose unique réalisées à double insu avec placebo et témoin actif (aspirine à 650 mg, codéine à 60 mg et codéine à 120 mg). Au total, 289 patientes ont participé à ces études, dont 129 ont reçu du flurbiprofène.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ansaid (flurbiprofène) a été évalué chez des animaux. Exprimé sous forme de dose efficace 50 % (DE_{50}), l'effet anti-inflammatoire calculé du flurbiprofène dans les cas d'inflammation provoquée après l'injection de carragénine chez l'animal était de 4 mg/kg.

Chez le rat, le flurbiprofène a mis fin à la polyarthrite en voie d'installation provoquée par un adjuvant et à l'arthrite établie. La dose efficace minimale de flurbiprofène chez le rat atteint d'inflammation aiguë et de polyarthrite en voie d'installation est de moins de 0,1 mg/kg administrée par voie orale.

Contre la fièvre déclenchée par une levure chez le rat, l'activité antipyrétique de 0,4 mg/kg de flurbiprofène par voie orale était équivalente à celle d'une dose de 80 mg/kg d'AAS.

L'activité analgésique du flurbiprofène a été évaluée chez un modèle expérimental de contorsions provoquées par l'acide acétique chez le rat et comparée à celle d'autres AINS. Une inhibition de 50 % (DI_{50}) des contorsions a été observée lors de l'utilisation de flurbiprofène à raison de 0,3 mg/kg.

