ANSM - Mis à jour le : 16/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flurbiprofène ..... 100 mg

Pour un comprimé enrobé

Excipients à effet notoire : lactose, glucose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. 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, au :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

CEBUTID est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

- Affections rhumatismales :
  - 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.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au flurbiprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- 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,
- 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 cardiaque sévère, insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4),
- enfant de moins de 15 ans.
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec :

- 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 15 mg/semaine),
- le pemetrexed.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

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

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « Effets gastro-intestinaux », « Troubles cardiovasculaires, rénaux et hépatiques » et « Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » ci-dessous).

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).

Sujets âgés

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

Effets gastro-intestinaux

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

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

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.

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

Troubles cardiovasculaires, rénaux et hépatiques

Toute administration d'AINS peut entraîner un déficit en synthèse de prostaglandines et accélérer la survenue d'une insuffisance rénale. Les patients les plus à risque sont les patients présentant des troubles de la fonction rénale, de la fonction cardiaque, de la fonction hépatique, les patients en hypovolémie (quelle qu'en soit la cause), les patients sous diurétiques ainsi que les personnes âgées. Chez l'ensemble de ces patients la diurèse et la fonction rénale devraient être surveillées (voir rubrique 4.3).

Le flurbiprofène devrait être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension, étant donné que des cas d'œdème sous flurbiprofène ont été rapportés.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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

Lupus érythémateux systémique (LES) et connectivite mixte (syndrome de Sharp) : chez les patients souffrant de lupus érythémateux systémique (LES) et chez les patients ayant des troubles liés à une connectivite mixte, le risque de méningite aseptique est susceptible d'être augmenté (voir rubrique 4.8).

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, cardiopathie ischémique, insuffisance ou crise cardiaque, accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette

augmentation du risque pour le flurbiprofène.

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

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

Effets cutanés

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

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

Rétention hydro-sodée

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).

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Masquage des symptômes des infections sous-jacentes

Des études épidémiologiques suggèrent que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) systémiques peuvent masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et donc aggraver l'issue de l'infection. Ce phénomène a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque CEBUTID est administré alors que le patient souffre de fièvre ou de douleurs liées à une infection, il est conseillé de surveiller l'infection.

Précautions d'emploi

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

Associations déconseillées

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

- **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

- **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.

- **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

- **Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

- **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

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

Les AINS sont susceptibles de diminuer l'effet des diurétiques et autres antihypertenseurs (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS, entrainant une diminution de la filtration glomérulaire). Chez les patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple, patients déshydratés ou patients âgés avec une fonction rénale altérée), l'administration concomitante d'un inhibiteur d'enzymes de conversion de l'angiotensine II (ECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II avec des agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase est susceptible d'entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aigüe, généralement réversible. Ces interactions devraient être prises en compte chez les patients prenant de manière concomitante du flurbiprofène et des inhibiteurs d'enzymes de conversion de l'angiotensine II (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, cette association devrait être administrée avec précaution, notamment chez les personnes âgées. Les patients devraient être suffisamment hydratés et il conviendrait d'envisager la surveillance de la fonction rénale après le début du traitement concomitant, et de façon périodique par la suite.

- **Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

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

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

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

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

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

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

Augmentation du risque hémorragique.

- **Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé, ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par CEBUTID 100 mg, comprimé enrobé doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- 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.

Allaitement

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CEBUTID a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que les vertiges, somnolence, fatigue et troubles visuels sont possibles à la suite de la prise d'AINS. En cas de survenue, les patients ne devront pas conduire ni manipuler de machines.

4.8. Effets indésirables

Affections gastro-intestinales

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections cardiaques

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Les données des études cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'usage de certains AINS (en particulier à hautes doses et au long cours) serait associé à une légère augmentation du risque d'évènements thrombotiques (par exemple, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral (voire rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :

Des personnes, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et autres AINS, ont rapporté : (a) des réactions généralisées comme les réactions anaphylactiques, les angioœdèmes (œdème de Quincke) (b) hypersensibilité des voies respiratoires, incluant asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée, ou (c) diverses affections cutanées incluant différents types de rash cutanés, prurit, urticaire et aggravation de l'urticaire chronique, purpura, et très rarement dermatites exfoliatives et bulleuses (y compris Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell et érythème polymorphe).

Affections psychiatriques :

Dépression, confusion, hallucinations.

Affections du système nerveux:

Accident vasculaire cérébral, névrite optique, maux de tête, paresthésie, vertiges et somnolence. Méningite aseptique (en particulier chez les patients présentant des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé et les connectivites mixtes) avec des symptômes de torticolis, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre et désorientation (voire rubrique 4.4).

Affections oculaires :

Rarement, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Acouphènes, vertige.

Affections hépatobiliaires :

Fonction hépatique altérée, hépatite et jaunisse. Augmentation des transaminases.

Affections du rein et des voies urinaires :

Insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale fonctionnelle pouvant entraîner une IRA : ont été rapportés des cas isolés de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aigüe, syndrome néphrotique, nécrose médullaire.

Rétention hydro-sodée, hyperkaliémie (voire rubriques 4.4 et 4.5).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Malaise, fatigue.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de photosensibilisation ont été rapportés très rarement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.

Charbon activé pour diminuer la réabsorption du flurbiprofène.

Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN (M : système locomoteur)

Le flurbiprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl carboxylique, appartenant au groupe des proprioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vitesse d'absorption est rapide et complète : le pic sérique est atteint 1h30 min. après administration par voie orale.

La pharmacocinétique du flurbiprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Aucune accumulation du produit n'est observée après administration réitérée.

Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99%.

Le flurbiprofène diffuse dans le liquide synovial. Un plateau de concentration synoviale est atteint 6 heures après l'administration et persiste pendant plus de 6 heures. Les concentrations maximales obtenues sont environ ¼ des concentrations plasmatiques maximales.

Métabolisme

Le flurbiprofène est fortement métabolisé par glycuroconjugaison. Le flurbiprofène n'est pas un inducteur enzymatique. Le métabolisme n'est pas modifié en fonction de l'âge. Des études menées chez le sujet âgé ne montrent pas de différence avec l'adulte jeune.

Excrétion

L'élimination du flurbiprofène est uniquement urinaire (100%), essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués (75 à 80 %).

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 3h30 min. à 4 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, acide stéarique.
Enrobage : saccharose, talc, dioxyde de titane (E171), glucose liquide, gomme sandaraque, silice colloïdale anhydre, cire de Carnauba.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 ou 30 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ALMIRALL SA
RONDA GENERAL MITRE, 151
08022 BARCELONE
ESPAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 322 267 5 7 : 15 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 322 268 1 8 : 30 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.