

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 – rhinosinusite, 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'en 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.

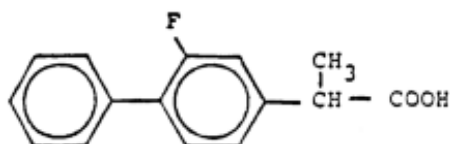
Les comprimés Ansaid (les deux teneurs) contiennent les excipients suivants : cire de carnauba, silice colloïdale, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, propylèneglycol et dioxyde de titane. De plus, les comprimés dosés à 100 mg contiennent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

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

| Espèce | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|-----------------------|----------------------------------|
| Souris | orale | 750 |
| Souris | intrapéritonéale | 120-332* |
| Rat | orale | 109 (à jeun) 600 (non à jeun) |
| Rat | intrapéritonéale | 332-400* |
| Rat | intraveineuse | 150 |

*Résultats provenant de plusieurs études.

Les paragraphes suivants énumèrent les principaux signes de toxicité :

Souris : convulsions, dépression et hypersensibilité aux stimulus, ataxie, prostration, respiration difficile.

Rat : respiration haletante, tremblements, abdomen atone et distendu, ulcération intestinale.

On a mené une série d'études portant sur l'administration d'une dose unique chez la souris (de 8 à 500 mg/kg) et chez le rat (de 50 à 320 mg/kg) afin de déterminer la fréquence de la nécrose médullaire rénale causée par le flurbiprofène. La fréquence globale était de 7,9 % chez la souris et de 8,2 % chez le rat. Une nécrose médullaire rénale a été observée à des doses allant de 12,5 à 320 mg/kg chez la souris, et de 125 à 320 mg/kg chez le rat.

Toxicité de doses multiples

L'administration par voie orale de flurbiprofène à des chats à raison de 0,25, de 1 et de 4 mg/kg/jour pendant 30 jours a causé une ulcération digestive à toutes les doses. Chez le chien, l'administration par voie orale de flurbiprofène à raison de 0,04, de 0,2 et de 1 mg/kg/jour pendant 30 jours a causé des lésions digestives (ulcération, érosions, cicatrices) chez tous les animaux et à toutes les doses. De graves lésions digestives et une splénomégalie ont été observées à la dose de 1 mg/kg/jour.

Des doses de 1, de 5 et de 25 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris (3 mois) et à des rats (6 mois).

Toutes les souris femelles sont mortes d'une ulcération intestinale et d'une péritonite à la dose élevée, entre la 4^e et la 49^e doses. Deux des 10 mâles recevant la même dose sont morts après la 5^e et la 66^e dose, respectivement; un de ces animaux a subi une hémorragie de l'iléon inférieur, ce qui évoque une hémorragie digestive mortelle. Le

taux d'hémoglobine a baissé de façon marquée chez les mâles recevant la dose de 25 mg/kg/jour et a légèrement diminué chez ceux qui recevaient 5 mg/kg/jour. Chez les rats recevant la dose de 25 mg/kg/jour, une ulcération digestive a été observée chez 11 des 12 femelles. Un œdème des papilles rénales a été observé chez 8 des 12 femelles à la dose de 25 mg/kg/jour.

Du flurbiprofène à des doses de 3, de 10 et de 30 mg/kg/jour a été administré à des singes pendant 22 mois. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à aucune des doses.

D'autres études menées chez le même animal à des doses beaucoup plus élevées (50, 75, 100 et 150 mg/kg/jour) ont montré que le flurbiprofène était mal toléré à ces doses. À une dose de plus de 75 mg/kg/jour, des lésions digestives se sont produites. Une nécrose médullaire rénale a été décelée chez un singe recevant la dose de 100 mg/kg/jour et chez un singe recevant la dose de 50 mg/kg/jour. Du flurbiprofène a été administré par voie orale à des babouins à raison de 1, de 5 et de 25 mg/kg/jour pendant 1 mois. Les effets toxiques chez le groupe à 25 mg/kg/jour ont revêtu la forme d'une légère perte pondérale et de sang occulte dans les matières fécales.

Dans une autre étude, du flurbiprofène a été administré par voie orale à des babouins à des doses de 1, de 5 et de 25 mg/kg/jour pendant 6 mois. Aux doses moyennes et élevées, tous les babouins ont souffert d'ulcération gastrique.

Cancérogénicité

Dans une étude d'une durée de 2 ans menée chez le rat en vue de déceler le pouvoir cancérogène du flurbiprofène, des doses de 0,5, de 2 et de 4 mg/kg/jour de ce médicament ont été administrées par voie orale. Les résultats de cette étude ne permettent pas de penser que le flurbiprofène a un pouvoir cancérogène. Cependant, 3 effets toxiques non néoplasiques liés à la dose ont été observés, à savoir une nécrose médullaire rénale, une gastrite ulcéreuse (femelles seulement) et une cholangiofibrose. Ces effets se sont produits dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée.

D'autres études sur la cancérogénicité ont été réalisées chez la souris à des doses de 2, de 5 et de 12 mg/kg/jour pendant 80 semaines, et chez le rat à des doses de 2, de 5 et de 12 mg/kg/jour (la dernière dose a été réduite à 5 mg/kg/jour à la 32^e semaine de l'étude) pendant 2 ans. La dose élevée a été réduite de 12 à 5 mg/kg/jour en raison de signes de lésions digestives. Les résultats de ces études ne permettent pas de penser que le flurbiprofène a un pouvoir cancérogène.

Toxicité – Reproduction et développement

Dans des études sur la reproduction menées chez le rat à des doses de 0,5, de 1 et de 3 mg/kg/jour, on n'a relevé aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité ni la gestation. Cela dit, la mise bas s'est ressentie de l'administration du médicament, comme en témoignent un travail prolongé, l'accouchement de fœtus mort-nés et la rétention fœtale à l'autopsie, principalement aux doses de 1 et de 3 mg/kg/jour. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'administration de doses de 0,2 à

25 mg/kg/jour à des rats, du premier jour de la gestation jusqu'à celui de la mise bas. Dans des études périnatales et postnatales réalisées chez le rat, l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour du premier jour de la gestation et pendant la période de lactation a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet sur l'allaitement.

Toutefois, lorsque des doses de 0,4 à 10 mg/kg/jour ont été administrées du 16^e jour de la gestation jusqu'à la mise bas, des effets proportionnels à la dose se sont produits, entraînant une souffrance fœtale étroitement liée à l'accroissement de la durée de la mise bas ainsi que pour l'ensemble de la période de gestation.

Des études tératologiques ont été menées chez des souris (de 2 à 12 mg/kg/jour), des rats (de 0,5 à 3 mg/kg/jour) et des lapins (de 0,675 à 7,5 mg/kg/jour). Le flurbiprofène n'a pas eu d'effets tératogènes au cours de ces études.

RÉFÉRENCES

1. Bahsin RC, Bhuttani P, Krishnan CV, Sachdev S. Flurbiprofen and phenylbutazone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. A double-blind study. *J Assoc Physicians India* 1979;27:379-383.
2. Brewis IDL. A comparative study of flurbiprofen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1977;5:48-52.
3. Brogden RN, Heel RC, Spreight TM, Avery GS. Flurbiprofen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic disease. *Drugs* 1979;18:417-438.
4. Cardoe N, Daymond TJ, Risdall PC, Glass RC. Serum concentration of flurbiprofen in rheumatoid patients receiving large doses of flurbiprofen for long periods. *Curr Med Res Opin* 1975;3:15-19.
5. Frank O. A double-blind comparative study of 150 mg flurbiprofen daily in the treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Curr Med Res Opin* 1977;5:91-98.
6. Glenn EM, Rohloff N, Bowman BJ, Lyster SC. The pharmacology of 2(2-fluoro-4-biphenyl) propionic acid: A potent non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents & Actions* 1973;3:210-216.
7. Good A, Mena H. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen and indomethacin. *Curr Med Res Opin* 1977;5:117-121.
8. Hamdy RC, Nasar A, James M, Hind ID, Marchant B. Pharmacokinetics of flurbiprofen in elderly subjects. *Br J Clin Pract* 1980; 37 (Suppl. 9): 6-9.
9. Kieffer G. Flurbiprofen; preliminary results on 10,077 cases in ambulatory practice. *Gaz Med Fr* 1980;87:1630-1632.
10. Kieffer G, Cluzan R. Flurbiprofen: results in 4,126 cases in out-patients in general practice. *Gaz Med Fr* 1980;87:1624-1629.
11. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, Swannell AJ, Mahoney PG. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:477-484.
12. Kozma C, Daffner R, Johnson KI, Hind ID. Pharmacokinetics of flurbiprofen taken while fasting or after food. *Br J Clin Pract* 1980;37(Suppl 9):15-19.
13. Marbet GA, Duckert F, Walter M, Six P. Interaction study between phenprocoumon and flurbiprofen. *Curr Med Res Opin* 1977;5:26-31.
14. Mena HR, Willkens RF. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen and phenylbutazone. *Europ J. Clin Pharmacol* 1977;11:263-266.
15. Pitney WR, Nicol M, Dean S, Hickey A. Effect of flurbiprofen on bleeding

- time and platelet aggregation. *Thromp Res* 1978,13:811-819.
16. Rawles JM. Antagonism between non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics. *Scot Med J* 1982;27:37-40.
 17. Rehin RW. Significant drugs not available in the US. - August 1980. *Medical World News* 1980;21:34-48.
 18. Sheldrake FE, Webber JM, March DB. A long-term assessment of flurbiprofen. *Curr Med Res Opin* 1977;5:106-116.
 19. Stephens WH, El-Ghobarey AF, Macleod MM, Buchanan WW. A double-blind crossover trial of mefenamic acid, sulindac and flurbiprofen in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1979;5:754f-758.
 20. Information Letter, Health Protection Branch. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. DD-33, August 21, 1985.
 21. Cooper SA, Mardirossian G. Comparison of flurbiprofen and aspirin in the relief of post surgical pain using the dental pain model. *Am J of Med* 1986;80(Suppl 3A):36-40.
 22. Sunshine A, Olson NZ, Laska EM *et al.* Analgesic effect of graded doses of flurbiprofen in post episiotomy pain. *Pharmacotherapy* 1983;3(3):77-81.
 23. Dionne RA. Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen. *Am J of Med* 1986;80(3A):41-49.
 24. Muckle DS. Flurbiprofen for the treatment of soft tissue trauma. *Am J of Med* 1986;80(3A):76-80.
 25. Lomen PL, Samal BA, Lamborn Kr *et al.* Flurbiprofen for the treatment of bone pain in patients with metastatic breast cancer. *Am J of Med* 1986;80(3A):883-887.
 26. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR *et al.* Flurbiprofen in the treatment of acute gout. *Am J of Med* 1986;80(3A):134-139.
 27. Sunshine A. Control of acute and chronic pain with flurbiprofen. *Am J of Med* 1986;80(3A):153-157.
 28. Lignes directrices générales, monographies, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Division de l'endocrinologie, du métabolisme et des allergies, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction générale de la protection de la santé, octobre 1988.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ANSAID (flurbiprofène)

Relisez le présent dépliant chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation d'Ansaïd pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Ansaïd. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ansaïd, que votre médecin vous a prescrit, est utilisé pour le traitement de certains états arthritiques (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylarthrite ankylosante), de la dysménorrhée (douleur menstruelle) et de la douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation (bursite, tendinite, traumatisme des tissus mous).

Les effets du médicament :

Ansaïd (flurbiprofène) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS); il peut réduire la production par l'organisme des substances chimiques qui provoquent la douleur et l'enflure. Il aide à soulager la douleur articulaire, l'enflure, la raideur et la fièvre en diminuant la production de certaines substances, les prostaglandines, et en contribuant aussi à maîtriser l'inflammation.

Ansaïd, en tant qu'AINS, ne guérit PAS votre maladie ni ne l'empêche de s'aggraver. Ansaïd ne réduira la douleur et l'enflure que tant et aussi longtemps que vous le prenez.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NE PRENEZ PAS Ansaïd si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- pontage cardiaque (prévu ou récent)
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- hémorragie au cerveau ou tout autre trouble de type hémorragique
- grossesse en cours (après 28 semaines de grossesse)
- allaitement (en cours ou prévu)
- allergie à un autre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), à l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou à tout ingrédient de la préparation
- ulcère gastroduodéal évolutif ou maladie intestinale évolutive

- présence de saignements de l'estomac ou de l'intestin
- maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- maladie du foie (évolutive ou grave)
- maladie du rein (grave ou en aggravation)
- taux élevé de potassium dans le sang
- prise actuelle d'un autre AINS

Les patients qui prenaient un médicament de la même classe qu'Ansaïd à la suite d'une chirurgie du cœur (comme un pontage aortocoronarien) étaient plus exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui N'EN PRENAIENT PAS.

Ansaïd ne doit PAS être pris par des personnes de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont PAS été établies dans ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicamenteux :

Flurbiprofène

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les ingrédients non médicinaux présents dans Ansaïd (deux teneurs) sont la cire de carnauba, la silice colloïdale, la croscarmellose sodique, l'hypromellose, le lactose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, le propylène glycol et le dioxyde de titane. De plus, les comprimés dosés à 100 mg contiennent du bleu n° 2 (F.D.C.).

La présentation :

Comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Consultez votre médecin pour discuter des autres possibilités de traitement qu'Ansaïd, si l'un des cas suivants s'applique, ou s'est déjà appliqué, à vous :

- crise cardiaque ou angine
- AVC ou mini-AVC
- perte de la vision
- grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- insuffisance cardiaque

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Ansaïd si l'une des affections ou situations suivantes s'applique à vous :

- haute pression
- taux élevé de cholestérol
- diabète ou régime faible en sucre
- athérosclérose
- mauvaise circulation sanguine dans les membres
- tabagisme actuel ou passé
- maladie du rein ou troubles urinaires

- antécédents d'ulcère ou d'hémorragie à l'estomac ou aux intestins
- antécédents d'hémorragie au cerveau
- troubles hémorragiques
- antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxen, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxicam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste n'est PAS complète)
- antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire
- diète spéciale, par exemple à faible teneur en sel ou en sucre
- allaitement ou intention d'allaiter pendant la prise du médicament
- autres troubles médicaux tels que consommation abusive d'alcool, saignements, etc.

De plus, avant de prendre ce médicament, avisez votre médecin si vous avez l'intention de devenir enceinte.

DURANT le traitement par Ansaid :

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez Ansaid, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- Ne buvez PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des troubles d'estomac.
- Comme Ansaid peut provoquer une baisse de la fertilité, il n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de devenir enceintes. Il faut envisager d'interrompre le traitement par Ansaid chez les femmes ayant des difficultés à devenir enceintes.
- Chez certaines personnes, les AINS peuvent causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou des vertiges après avoir pris votre médicament.
- Parlez à votre médecin si le médicament ne soulage pas votre arthrite ou si vous avez des problèmes.
- Signalez tout effet inhabituel à votre médecin. Cet aspect est très important, car il permet une détection précoce et une prévention des complications éventuelles.
- Consultez régulièrement votre médecin, car les visites de suivi sont essentielles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (cette liste n'est PAS complète) :

- AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou autre AINS (p. ex., célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam, naproxen)
- antiacides
- antidépresseurs
 - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
- antihypertenseurs
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (p. ex., énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril)
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (p. ex., candésartan, irbésartan, losartan, valsartan)
- médicaments pour éclaircir le sang (p. ex., warfarine, AAS, clopidogrel)
- corticoïdes (y compris les glucocorticoïdes) (p. ex., prednisone)
- cyclosporine
- digoxine
- diurétiques (p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide)
- lithium
- méthotrexate
- contraceptifs oraux
- hypoglycémisants oraux (médicaments contre le diabète)
- tacrolimus
- cimétidine et ranitidine
- sulfamides
- phénytoïne

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), de produits renfermant de l'AAS ni d'autres médicaments pour soulager les symptômes d'arthrite tant que vous prenez Ansaid, sauf sur l'avis de votre médecin.

Même si vous prenez Ansaid, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») pour éclaircir votre sang, dans le but de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin. Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois Ansaid et de l'AAS que si vous preniez Ansaid seulement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

| Problème médical | Dose de départ | Dose maximale (par jour) |
|--|----------------------|--------------------------|
| Polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylarthrite ankylosante | 100 mg aux 12 heures | 100 mg aux 8 heures |
| Dysménorrhée | 50 mg aux 6 heures | 50 mg aux 6 heures |
| Douleur légère à modérée | 50 mg aux 6 heures | 50 mg aux 4 heures |

Pour réduire le risque de dérangements d'estomac, prenez Ansaïd immédiatement après un repas ou avec une collation ou du lait. Ensuite, restez debout ou assis, le dos droit (ne vous allongez pas) pendant 15 à 30 minutes après avoir pris votre médicament. Cela contribue à prévenir l'irritation qui pourrait à la longue vous donner du mal à avaler.

Lorsque vous prenez Ansaïd, suivez les directives de votre médecin. **NE PRENEZ PAS de doses plus fortes, NI plus fréquentes que celles qu'il vous a prescrites, et NE POURSUIVEZ PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.** Le fait de prendre Ansaïd en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables et parfois dangereux, surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'autres maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

Assurez-vous de prendre Ansaïd régulièrement selon les directives de votre médecin. Dans certains cas d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à 2 semaines avant que les effets du traitement se fassent pleinement sentir. Si vous devez prendre Ansaïd pendant plus de 7 jours, consultez votre médecin à intervalles réguliers, afin qu'il puisse vérifier votre état de santé et s'assurer que ce médicament ne vous cause pas d'effets indésirables. Il se peut que votre médecin établisse une limite supérieure et une limite inférieure pour la dose que vous pouvez prendre, en vous disant de modifier la dose que vous prenez en fonction de la douleur ou de l'inflammation présentes. Toutefois, il est important de ne pas dépasser la limite supérieure établie par votre médecin.

Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'en donnez PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

L'emploi d'Ansaïd n'est PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez ce type de patients.

Dose oubliée :

Prenez votre médicament dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si la prochaine dose doit être prise au cours des 2 heures qui suivent, prenez une seule dose maintenant et sautez la dose suivante.

Surdose :

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre la confusion, le coma, une diminution du tonus musculaire, des maux de tête, une vision double, un ralentissement de la respiration, des nausées et des douleurs abdominales. Consultez immédiatement un médecin si vous croyez que vous (ou une personne de votre entourage) avez pris Ansaïd en trop grande quantité. Consultez un médecin même en l'absence de malaises ou de signes d'empoisonnement.

Si vous prenez une dose plus importante que la dose qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Ansaïd peut causer certains effets indésirables, particulièrement lorsqu'il est utilisé à de fortes doses et pendant de longues périodes. Ces réactions peuvent nécessiter l'attention d'un médecin lorsqu'elles se manifestent. Faites part à votre médecin de tous les symptômes et effets indésirables que vous observez en cours de traitement.

Ansaïd peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris Ansaïd, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

Ansaïd pourrait vous rendre plus sensible au soleil; toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, un changement de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, consultez votre médecin.

Consultez immédiatement votre médecin si vous avez des moments de faiblesse imprévus pendant que vous prenez ce médicament, si vous vomissez du sang ou si vos selles sont foncées ou sanguinolentes.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

Il semble que les personnes âgées et celles qui sont frêles ou affaiblies soient plus sensibles aux effets indésirables des médicaments ou qu'elles en éprouvent plus souvent.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES
ET MESURES À PRENDRE**

| Symptôme | CESSEZ de prendre Ansaid et consultez un médecin IMMÉDIATEMENT | CESSEZ de prendre Ansaid et consultez votre médecin ou votre pharmacien |
|--|--|---|
| Selles sanguinolentes ou noirâtres | ✓ | |
| Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou sensation de serrement dans la poitrine | ✓ | |
| Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons | ✓ | |
| Vue brouillée ou autres troubles de la vue | ✓ | |
| Modification de la quantité d'urine produite ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune) | ✓ | |
| Douleur ou difficulté ressentie au moment d'uriner | | ✓ |
| Enflure des pieds ou des mollets; prise de poids | | ✓ |
| Vomissements ou indigestion persistante, nausées, maux d'estomac ou diarrhée | | ✓ |
| Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons | | ✓ |
| Malaise, fatigue, perte d'appétit | | ✓ |
| Maux de tête, raideur du cou | | ✓ |
| Confusion mentale, dépression | | ✓ |
| Étourdissements, vertige | | ✓ |
| Troubles de l'audition | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est PAS complète. Si vous

éprouvez tout autre symptôme pendant que vous prenez Ansaid, communiquez avec votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament à une température ambiante stable de 15 à 30 °C.

Ne gardez PAS de médicaments périmés ni de médicaments dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou non utilisé devrait être retourné au pharmacien.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

**par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789
par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca**

**par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada Inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : novembre 2007