

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr <sup>Pr</sup>TEVA-FLURBIPROFEN**

(Comprimés de flurbiprofène, BP)

Comprimés de 50 mg et de 100 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 14 juillet 2015

N° de contrôle de la présentation : 184835

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE .....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>37</b>

## PrTEVA-FLURBIPROFEN

(Comprimés de flurbiprofène, BP)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 50 mg et de 100 mg	Lactose Pour une liste complète, voir la section <i>Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) est indiqué pour :

- le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la spondylite ankylosante;
- le soulagement de la douleur associée à la dysménorrhée;
- le soulagement des douleurs légères ou modérées accompagnées d'inflammation (p. ex. bursite, tendinite, traumatisme des tissus mous).

**Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, envisager d'abord une stratégie de traitement qui exclut l'usage de ces composés (voir Contre-indications et Mises en garde et précautions).**

**Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, TEVA-FLURBIPROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

En tant qu'AINS, TEVA-FLURBIPROFEN ne permet ni de guérir la maladie clinique ni d'en prévenir la progression; il ne fait que soulager les symptômes et diminue l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement.

### *Sous-groupes de patients*

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données recueillies durant les essais cliniques et l'expérience issue de la pharmacovigilance donnent à penser que l'innocuité du flurbiprofène varie avec l'âge (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-FLURBIPROFEN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Emploi périopératoire dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le flurbiprofène n'ait pas fait l'objet d'études dans cette population de patients, un inhibiteur sélectif de la COX-2, employé dans de telles circonstances, a entraîné une augmentation de la fréquence de manifestations cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications de la plaie sternale.
- Emploi durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de l'accouchement.
- Emploi durant l'allaitement, en raison du risque de graves effets indésirables chez le nourrisson.
- Patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue au flurbiprofène, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique consécutive à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre type d'AINS (c.-à-d. syndrome d'intolérance partielle ou complète à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels patients. De plus, les personnes atteintes de tels problèmes médicaux sont davantage exposées au risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a jamais produit d'effets indésirables. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes**).
- Ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal, hémorragie gastro-intestinale active, antécédents d'ulcération ou de maladie inflammatoire active récurrente intéressant l'appareil digestif.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques.

- Entéropathies inflammatoires.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min ou 0,5 ml/s) ou néphropathie en voie d'aggravation (l'administration d'AINS chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, aussi ces derniers doivent-ils être surveillés de près) (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Fonction rénale**).
- Hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique**).
- Emploi chez les enfants de moins de 18 ans et les adolescents.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Risque d'effets indésirables cardiovasculaires : Cardiopathie ischémique, atteinte cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire).**

**TEVA-FLURBIPROFEN est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques). Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. Les patients qui présentent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ou qui souffrent de telles affections peuvent être davantage exposés.**

**TEVA-FLURBIPROFEN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui souffrent de cardiopathie ischémique (comprenant, non exclusivement, l'infarctus aigu du myocarde ainsi que des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (comprenant, non exclusivement, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires ou l'amaurose fugace) ou encore d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).**

**Les AINS, tels que TEVA-FLURBIPROFEN, peuvent favoriser la rétention de sodium. Ce phénomène dose-dépendant, dont le mécanisme est d'origine rénale, peut se solder par une hausse de la tension artérielle ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique).**

**Étant donné que les essais cliniques à répartition aléatoire sur TEVA-FLURBIPROFEN**

n'ont pas été conçus de manière à déceler s'il existe des différences entre les manifestations cardiovasculaires observées durant l'administration à court terme et celles observées à long terme, il faut demeurer prudent lorsque l'on prescrit ce médicament.

**Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil digestif*.**

**L'emploi d'AINS, tels que TEVA-FLURBIPROFEN, est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (tels que l'ulcère duodénal ou gastroduodénal, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinales).**

### **Généralités**

Les personnes affaiblies ou dont la santé est précaire tolèrent parfois moins bien les effets indésirables des médicaments, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises lorsqu'on traite ces patients. **Afin de réduire le risque d'effets indésirables, le médecin doit utiliser la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et l'administrer pendant la plus courte période possible.** Comme dans le cas des autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on administre cet agent aux personnes âgées, car le risque que ces patients souffrent d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque est plus élevé dans cette population. Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS.

En raison du risque d'effets indésirables additifs et de l'absence de preuves que des bienfaits synergiques puissent en découler, l'administration d'autres AINS en concomitance avec TEVA-FLURBIPROFEN n'est pas recommandée, exception faite cependant de l'AAS à faible dose dans la prévention des affections cardiovasculaires (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – *Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS***). Comme les autres anti-inflammatoires, TEVA-FLURBIPROFEN peut masquer les signes habituels de l'infection.

### ***Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène***

(Voir **TOXICOLOGIE**)

### ***Appareil cardiovasculaire***

**TEVA-FLURBIPROFEN est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques). Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. Les patients qui présentent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ou qui souffrent de telles affections peuvent être davantage exposés.**

**TEVA-FLURBIPROFEN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de néphropathie tels que (liste non exhaustive) :**

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie / hyperlipidémie**
- **Diabète**
- **Insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA)**
- **Coronaropathie (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min (ou 1 mL/s)**

Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, envisager d'abord une stratégie de traitement **qui exclut** l'usage de ces composés. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-FLURBIPROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.**

### **Accidents thrombotiques cardiovasculaires**

Même si le patient n'a pas d'antécédents de symptômes cardiovasculaires, son médecin et lui-même doivent demeurer vigilants quant au risque de complications cardiovasculaires thrombotiques. Les médecins doivent informer leurs patients des signes et symptômes de complications cardiovasculaires graves ainsi que des mesures à prendre le cas échéant.

Rien n'indique de manière sûre que l'administration d'AAS réduit l'augmentation du risque de manifestations cardiovasculaires thrombotiques graves associée à l'usage des AINS. Par contre, l'administration concomitante d'AAS et d'un AINS augmente le risque de complications gastro-intestinales graves (voir **MISES EN GARDE – Appareil digestif**).

### **Hypertension**

TEVA-FLURBIPROFEN et les autres AINS peuvent provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut accroître le risque de manifestations cardiovasculaires. Les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse peuvent répondre moins bien à ces médicaments s'ils prennent un AINS en concomitance. Les AINS, TEVA-FLURBIPROFEN compris, doivent être administrés avec prudence chez les patients hypertendus. La tension artérielle doit être surveillée de près au moment où commence le traitement par un AINS, puis périodiquement par la suite.

### **Insuffisance cardiaque et œdème**

Des cas de rétention liquidienne et d'œdème ayant été observés chez certains patients sous flurbiprofène, on doit garder à l'esprit la possibilité que TEVA-FLURBIPROFEN — comme plusieurs autres AINS — précipite une insuffisance cardiaque chez les sujets âgés ou chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise. TEVA-FLURBIPROFEN doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute

affection prédisposant à la rétention liquidienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique**).

### ***Système endocrinien et métabolisme***

L'administration d'AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints d'affections telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques en concomitance. On recommande de surveiller les électrolytes sériques périodiquement durant un traitement prolongé, en particulier chez les personnes exposées à un tel risque.

### **Corticostéroïdes**

TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) **n'est pas** un substitut aux corticostéroïdes et **ne permet donc pas** de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'interruption brusque de la corticothérapie peut entraîner une exacerbation de la maladie qui répondait à ce traitement. En cas d'interruption envisagée du traitement, réduire la posologie des corticostéroïdes graduellement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT – Glucocorticoïdes**).

### ***Appareil digestif***

L'administration d'AINS tels que TEVA-FLURBIPROFEN peut provoquer des effets toxiques GI graves (parfois mortels), comme l'ulcération, l'inflammation, la perforation, l'obstruction duodénales ou gastroduodénales ainsi que l'hémorragie gastro-intestinale. De tels effets peuvent survenir en tout temps sans être nécessairement précédés de symptômes avant-coureurs. Dyspepsie et autres problèmes GI mineurs peuvent également survenir à un moment ou à un autre. Les professionnels de la santé qui utilisent TEVA-FLURBIPROFEN doivent demeurer alertes aux signes d'ulcération et de saignements, même si le patient traité n'a jamais présenté de symptômes GI. La plupart des cas d'effets indésirables GI mortels signalés spontanément ont été observés chez des patients âgés ou des personnes affaiblies, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises chez ce type de patients. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-FLURBIPROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.** Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers – Personnes âgées**). Les patients doivent connaître les signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et savoir qu'ils doivent interrompre le traitement et obtenir des soins médicaux d'urgence si de tels symptômes se présentent. L'utilité d'examen de laboratoire périodiques n'a ni été démontrée, ni été évaluée à fond. D'ailleurs, la plupart des patients chez qui les AINS causent des effets indésirables graves touchant les voies digestives hautes ne présentent aucun symptôme. Il semble qu'environ 1 % des patients présentent un ulcère GI, une hémorragie marquée ou une perforation après 3 à 6 mois de traitement, et qu'au bout d'un an, ce taux s'élève à 2 % – 4 %. Comme cette tendance se poursuit, la probabilité de subir un effet gastro-intestinal grave à un moment ou à un autre au

cours du traitement va en augmentant, et même un traitement de courte durée n'est pas sans risque.

La fréquence de ces complications augmente avec la dose.

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit TEVA-FLURBIPROFEN à un patient qui a des antécédents d'ulcère duodéal, d'ulcère gastroduodéal ou encore d'hémorragie gastro-intestinale, car le risque d'hémorragie gastro-intestinale consécutive à la prise d'AINS est 10 fois plus élevé chez ce type de personne que chez celles qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. En pareil cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement à la lumière des risques qu'il comporte. Les autres facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcération gastro-intestinale sont entre autres : l'infection par *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 ou l'administration concomitante d'un des agents suivants :

- anticoagulants (p. ex. warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel);
- corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

TEVA-FLURBIPROFEN doit être administré sous étroite surveillance médicale chez les patients prédisposés à l'irritation des voies digestives, en particulier à ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires gastro-intestinales, comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. En pareil cas, le médecin doit mettre en balance les avantages potentiels du traitement et les risques possibles.

De même qu'en cas d'hémorragie gastro-intestinale, l'administration de TEVA-FLURBIPROFEN doit être interrompue immédiatement en cas d'ulcération présumée ou confirmée, et le patient doit recevoir un traitement approprié, puis être surveillé de près par la suite.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a identifié de groupes de patients qui seraient à l'abri du risque d'ulcération ou d'hémorragie. Au contraire, les études menées jusqu'à présent indiquent que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables gastro-intestinaux, les données dont on dispose à ce sujet ne permettant pas de statuer que le risque est différent selon que l'on utilise tel ou tel autre AINS.

Il n'existe pas de preuve concluante indiquant que l'administration concomitante d'antiacide ou d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine puisse prévenir l'apparition d'effets indésirables GI ou permettre de poursuivre le traitement par TEVA-FLURBIPROFEN dans le cas où de tels effets se manifesteraient.

### ***Appareil génito-urinaire***

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur cystique, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. En cas de symptômes urinaires inexplicables, il faut interrompre l'administration de TEVA-FLURBIPROFEN, afin de vérifier si ces derniers disparaissent. Cette mesure doit par ailleurs être prise avant tout examen urologique ou traitement symptomatique.

### ***Fonction hématologique***

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines produite par les AINS perturbe la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients de ce type d'interaction pourraient affecter, comme ceux qui prennent des anticoagulants ou qui souffrent d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être observés de près pendant le traitement par TEVA-FLURBIPROFEN.

### ***Anticoagulants***

De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante de TEVA-FLURBIPROFEN et de warfarine commande donc une étroite surveillance du rapport normalisé international (RNI), car même lorsque ce dernier se situe dans l'intervalle thérapeutique, le risque hémorragique peut être accru.

### ***Effets antiplaquettaires***

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et prolongent le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS) toutefois, leur effet sur la fonction plaquettaire est nettement moins prononcé, dure moins longtemps et est réversible.

Aucune donnée ne prouve l'efficacité de TEVA-FLURBIPROFEN et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires, aussi **ne doivent-ils pas** être employés au lieu de l'AAS ou d'un autre agent antiplaquettaire dans la prévention des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Le traitement antiplaquettaire (p. ex. l'administration d'AAS), le cas échéant, **ne doit pas** être interrompu. Certaines données semblent indiquer que l'administration d'AINS en concomitance avec l'AAS peut sensiblement atténuer l'effet cardioprotecteur de l'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**).

L'administration concomitante de TEVA-FLURBIPROFEN et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération gastro-intestinale et de complications associées.

### ***Dyscrasies sanguines***

Il est rare que l'utilisation d'AINS soit associée à des dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose), mais de telles réactions ne sont pas impossibles et peuvent avoir des conséquences graves.

Des cas d'anémie sont parfois observés chez des patients sous flurbiprofène ou d'autres AINS. Pareil effet peut être dû à une rétention liquidienne, à une hémorragie gastro-intestinale, ou encore à un effet sur l'érythropoïèse qui n'est pas encore entièrement élucidé. Les patients qui reçoivent des AINS (y compris TEVA-FLURBIPROFEN) pendant de longues périodes doivent donc faire vérifier leur hémoglobinémie ou leur hématocrite en cas de signes ou symptômes d'anémie ou d'hémorragie.

### ***Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique***

Comme cela se produit avec les autres AINS, jusqu'à 15 % des patients sous flurbiprofène peuvent présenter une hausse limite des enzymes hépatiques (AST, ALT et phosphatase alcaline). Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères.

Tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par TEVA-FLURBIPROFEN. La mesure des taux d'ALT (SGPT) est probablement le test qui indique le mieux la présence d'une lésion hépatique. Or dans les études cliniques contrôlées, moins de 1 % des patients ont présenté une hausse significative ( $3 \times$  LSN) de l'ALT (SGPT) ou de l'AST (SGOT).

De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite, de nécrose et d'insuffisance hépatiques mortels, ont été signalés avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de TEVA-FLURBIPROFEN doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou empirent, si le patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées périodiquement en cas de traitement au long cours. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance hépatique, le patient doit être observé de très près.

### ***Réactions d'hypersensibilité***

#### **Réactions anaphylactoïdes**

Comme dans le cas d'autres AINS en général, des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez certains patients qui n'avaient jamais pris TEVA-FLURBIPROFEN auparavant. De même, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, ainsi que d'œdème de Quincke ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu du flurbiprofène. TEVA-FLURBIPROFEN **ne doit pas** être administré aux patients qui présentent la triade de l'AAS. Ce complexe de symptômes survient habituellement chez les asthmatiques qui, après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS, sont victimes de rhinite, avec ou sans polypose nasale, ou de bronchospasmes graves, potentiellement mortels (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Intolérance à l'AAS**

TEVA-FLURBIPROFEN **ne doit pas** être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhino-sinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipitées par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent le risque de subir une grave réaction, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable auparavant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Sensibilité croisée**

Les patients qui sont sensibles à un AINS en particulier peuvent également être sensibles à un autre AINS.

### **Réactions cutanées graves**

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau**)

### ***Systeme immunitaire***

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

### ***Infection***

Comme d'autres AINS, TEVA-FLURBIPROFEN peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

### **Méningite aseptique**

Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés dans quelques rares cas chez des patients ayant reçu des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc faire preuve de vigilance au cas où pareille complication surviendrait.

### ***Neurologie***

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vue brouillée, des vertiges, un acouphène, une perte de l'ouïe, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme TEVA-FLURBIPROFEN. Somnolence, étourdissements, vertige, insomnie ou dépression ont affecté 1 % à 3 % des patients sous flurbiprofène dans les essais cliniques. Les patients qui éprouvent ces effets secondaires doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

## **Ophtalmologie**

Des cas de vue brouillée ou réduite ont été signalés avec l'utilisation d'AINS, y compris le flurbiprofène. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration de TEVA-FLURBIPROFEN et effectuer un examen ophtalmologique. Tout patient traité par TEVA-FLURBIPROFEN pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

## **Considérations périopératoires**

(Voir **CONTRE-INDICATIONS – Pontage aorto-coronarien**)

## ***Psychiatrie***

Certains patients peuvent devenir dépressifs par suite de l'utilisation de flurbiprofène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie**)

## **Fonction rénale**

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose des papilles rénales ainsi que d'autres anomalies rénales pathologiques chez les animaux. Chez l'être humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie mineure ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

L'insuffisance rénale due aux AINS se rencontre chez des patients atteints d'une affection prérenale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. 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 genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (TFG < 60 ml/min ou 1 ml/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique, les personnes qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital consécutive à l'administration d'AINS pendant une courte période a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ainsi que chez d'autres, dont cette fonction était altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). Règle générale, l'interruption du traitement par AINS est suivie du retour à l'état précédant le traitement.

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, comme TEVA-FLURBIPROFEN, chez des patients très déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également de mise chez les patients qui présentent une néphropathie préexistante. Le flurbiprofène et ses métabolites étant

éliminés principalement par voie rénale, TEVA-FLURBIPROFEN doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. Le médecin devrait d'ailleurs envisager l'emploi de doses plus faibles chez ces patients, et surveiller ces derniers de près.

Des examens périodiques de la fonction rénale sont conseillés en cas de traitement au long cours.

**Néphropathie avancée :** (Voir **CONTRE-INDICATIONS**)

### **Équilibre hydro-électrolytique**

TEVA-FLURBIPROFEN, comme d'autres AINS, peut favoriser une rétention sodée dose-dépendante susceptible d'entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et par conséquent une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit TEVA-FLURBIPROFEN à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, qui présentent une fonction cardiaque déficiente, qui souffrent de l'hypertension, sont âgés ou présentent toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil cardiovasculaire**).

TEVA-FLURBIPROFEN, comme d'autres AINS, peut augmenter le risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients traités concomitamment par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes doivent être surveillés périodiquement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Fonction respiratoire**

Peu courant mais plus fréquent chez les asthmatiques qui ont des polypes nasaux, l'asthme induit par l'AAS est un signe très important de sensibilité à l'AAS ou aux autres AINS.

### **Fonction sexuelle et reproductrice**

Comme n'importe quel autre médicament inhibant la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, TEVA-FLURBIPROFEN peut perturber la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. On recommande donc d'envisager une interruption du traitement par TEVA-FLURBIPROFEN chez les femmes qui ont des difficultés à tomber enceintes ou chez qui l'on tente de déterminer la raison de l'infertilité.

### **Peau**

De graves réactions cutanées (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe) ont, dans de rares cas, été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est cependant faible et, comme la plupart des cas ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance chez des patients qui prenaient d'autres médicaments associés eux aussi à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves, le lien de cause à effet **n'a pas** été établi avec certitude. Bien que ces réactions puissent être mortelles, elles peuvent rétrocéder si on interrompt l'administration de l'agent en cause et qu'on amorce un traitement approprié. On doit

donc informer les patients d'interrompre leur traitement en cas d'éruption cutanée, puis de communiquer avec leur médecin, afin de subir des examens et de recevoir des instructions appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

### *Populations et cas particuliers*

#### **Grossesse**

**L'administration de TEVA-FLURBIPROFEN est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel ainsi que de prolongation de l'accouchement (voir Toxicologie).**

**Le médecin doit par ailleurs faire également preuve de prudence s'il prescrit TEVA-FLURBIPROFEN durant le premier ou le deuxième trimestre (voir TOXICOLOGIE).**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. En effet, d'après les études épidémiologiques, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse entraînerait une augmentation du risque de fausse-couche et de malformations cardiaques.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après implantation, de même qu'une létalité embryofœtale. De plus, on a signalé une augmentation de l'incidence de diverses malformations chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse, malformations qui touchaient entre autres l'appareil cardiovasculaire. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans les études menées chez les animaux, l'accouchement a non seulement été retardé, mais il a été également plus long, et le nombre de mort-nés, plus élevé. Le flurbiprofène traverse la barrière placentaire.

#### **Allaitement**

On n'a pas encore établi l'innocuité du flurbiprofène durant l'allaitement. Le flurbiprofène se retrouvant dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament durant l'allaitement n'est pas recommandé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Enfants (< 18 ans)**

(Voir **CONTRE-INDICATIONS**)

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Comme les autres AINS, TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

Les patients de plus de 65 ans (désignés sous les appellations de personnes âgées ou de patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par des AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à

l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésions de la portion inférieure de l'œsophage, entre autres d'ulcère ou d'hémorragie. On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade. Pour d'autres recommandations, voir *Système endocrinien et métabolisme* ainsi que *Fonction rénale* dans la présente section. Voir également **Glucocorticoïdes** sous **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

### *Surveillance et épreuves de laboratoire*

**Fonction cardiovasculaire (hypertension)** : La tension artérielle doit être mesurée régulièrement pendant le traitement par TEVA-FLURBIPROFEN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire – Hypertension**).

**Fonction rénale** : On recommande de surveiller la fonction rénale (créatinine, urée sériques, etc.) chez les patients à risque élevé, tels que les personnes âgées, les patients atteints d'une affection rénale avancée, les patients qui souffrent de maladie cardiovasculaire ou de diabète ainsi que ceux qui reçoivent des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA ou du méthotrexate en concomitance (voir **CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs et méthotrexate, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydro-électrolytique**). L'administration de TEVA-FLURBIPROFEN doit être interrompue si les épreuves de la fonction rénale donnent des résultats anormaux ou indiquent une détérioration.

En cas de signes ou symptômes de néphropathie, les patients sous traitement prolongé par AINS, TEVA-FLURBIPROFEN compris, doivent faire vérifier leurs taux d'électrolytes (p. ex. potassium), périodiquement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydro-électrolytique**).

**Fonction hépatique** : On recommande de surveiller de près les signes d'aggravation d'une réaction hépatique grave chez les patients sous TEVA-FLURBIPROFEN qui présentent des signes ou symptômes de dysfonctionnement hépatique ou chez qui les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques sont anormaux. Si ces résultats demeurent anormaux ou s'aggravent, interrompre l'administration de TEVA-FLURBIPROFEN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

**Hématologie** : Il arrive souvent que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde soient anémiques, situation qui s'aggrave parfois lors de l'emploi d'AINS. Or comme ces agents peuvent être à l'origine d'une rétention liquidienne ou de légères pertes sanguines digestives chez certains patients, on doit évaluer périodiquement les taux d'hémoglobine chez ceux dont les concentrations initiales d'hémoglobine inférieures ou égales à 10 g/dL et qui doivent recevoir un traitement de longue durée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Dyscrasies sanguines**).

L'administration concomitante de TEVA-FLURBIPROFEN et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport normalisé international (RNI) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Anticoagulants**).

Lithium plasmatique : On recommande de réduire la dose de lithium et de surveiller les taux plasmatiques de cet élément en cas d'administration concomitante de flurbiprofène. Les concentrations plasmatiques de lithium doivent également être surveillées lorsque commence ou prend fin l'administration d'AINS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Lithium**).

Altération de la vue : Des cas de diminution de la vue ou de vue brouillée ont été signalés avec TEVA-FLURBIPROFEN et d'autres AINS. Les patients qui subissent de tels désagréments doivent passer un examen ophtalmologique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### ***Aperçu des effets indésirables du médicament***

Les effets indésirables les plus courants des AINS sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastroduodéal, hémorragique ou non, étant le plus grave d'entre eux. Des décès ont été signalés, en particulier chez les personnes âgées.

### ***Effets indésirables observés au cours des essais cliniques***

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.*

Les effets indésirables les plus courants ayant été observés dans les essais cliniques parrainés par les entreprises pharmaceutiques et menés auprès d'un total de 2820 patients étaient de nature gastro-intestinale, l'hémorragie et l'ulcération étant les plus graves d'entre eux.

### **Effets observés chez $\geq 1$ % des patients sous flurbiprofène lors des 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 %
Hausse des enzymes hépatiques	1,4 %
<b>Dermatologie</b>	
Éruptions cutanées	1,9 %
<b>Organisme entier</b>	
Œdème	2,6 %
Douleur	1,9 %
Syndrome grippal	2,0 %
<b>Hématologie</b>	
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	4,6 %
<b>Appareil respiratoire</b>	
Pharyngite	6,1 %
Infection	1,2 %
Rhinite	1,3 %
Sinusite	1,6 %
<b>Sens</b>	
Étourdissements	1,5 %
Acouphène	1,2 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>	
Infection des voies urinaires	1,5 %

***Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés dans les essais cliniques***

**Fonction 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, vascularite

Fréquence < 0,1 % : tachycardie, syncope

**Système nerveux** 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 < 0,1 % : anomalies de l'ÉEG, névralgie, convulsions, méningite, troubles de la parole, secousses musculaires, euphorie, baisse de la libido

**Dermatologie** Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : infections herpétiques, alopecie, sécheresse de la peau, eczéma, changement de la coloration des ongles, prurit, transpiration, ulcération cutanée, urticaire

Fréquence < 0,1 % : séborrhée, œdème de Quincke, exfoliation

<b>Appareil digestif</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : augmentation de l'appétit, stomatite, malaises GI, gastrite, gastro-entérite, ulcère (gastroduodéal ou gastrique), méléna (y compris la rectorragie et la diarrhée sanglante), inflammation buccale, éructation, sécheresse de la bouche, œsophagite, hématomèse, colite, hépatite, gêne rectale, abcès périodontique, gingivite, glossite, anorexie, vomissements</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : saignement des gencives, cholécystite</p>
<b>Organisme entier</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : fièvre, distension abdominale, frissons, infection, réaction allergique, mort</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : blessure</p>
<b>Hématologie</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : anémie ferriprive, ecchymoses, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : anémie, leucocytose, pétéchie, thrombocytopénie, anomalie de la formule leucocytaire</p>
<b>Métabolisme</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : variations pondérales, hyperuricémie</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : variations électrolytiques (Ca<sup>+2</sup>, K<sup>+</sup>), augmentation des taux de créatinine-kinase, soif</p>
<b>Appareil locomoteur</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : arthrite, blessure, myalgie</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : myasthénie, ténosynovite, affection articulaire</p>
<b>Appareil respiratoire</b>	<p>Fréquence de 0,1 % à 1,0 % : bronchite, épistaxis, toux plus intense, dyspnée, laryngite, troubles pulmonaires, asthme, altérations de la voix</p> <p>Fréquence &lt; 0,1 % : hyperventilation, détresse pleurale, infarctus pulmonaire, embolie pulmonaire, pneumonie</p>
<b>Sens</b>	<p>Oreilles : vertiges : 0,6 %; douleur : 0,3 %; troubles auditifs : 0,2 %</p> <p>Fréquence &lt; 1 % : perturbations vestibulaires</p> <p>Yeux : inflammation oculaire : 0,3 %; amblyopie : 0,6 %; perturbations visuelles : 0,4 %; blépharite : 0,1 %; conjonctivite :</p>

0,5 %; kératoconjonctivite : 0,1 %; photophobie : 0,1 %  
Fréquence < 0,1 % : diplopie, altérations du champ visuel, opacité cornéenne, détresse lacrymale, glaucome, douleur, sclérite

Autres : dysgueusie : 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 < 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***

D'autres effets secondaires graves s'étant produits pendant la prise de flurbiprofène ont été signalés un peu partout dans le monde au cours de la période de pharmacovigilance et sont mentionnés ci-dessous. Toutefois, comme il s'agit d'effets signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude, ni d'établir s'il existe bel et bien un lien avec le médicament. Ces effets sont les suivants : méningite aseptique, ictère cholestatique ou non cholestatique, exacerbation de la maladie inflammatoire intestinale, inflammation du grêle avec perte de sang et de protéines, photosensibilité, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, néphrite interstitielle, anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson.

### ***Anomalie des paramètres biochimiques et sanguins***

Des cas de diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observés dans les essais cliniques, la fréquence de ceux-ci s'étant élevée à 4,6 %. Ont également été signalés, chez 0,1 % à 1,0 % des patients, des cas d'anémie ferriprive, d'ecchymoses, d'éosinophilie, de leucopénie, de lymphadénopathie et de neutropénie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables observés durant les essais cliniques**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### ***Aperçu***

Divers facteurs — consommation excessive d'alcool, tabagisme, vieillissement, sexe féminin, prise concomitante d'AINS et de corticostéroïdes oraux ou d'anticoagulants — ont été associés à une augmentation du risque d'effets indésirables GI tels que l'hémorragie et l'ulcération.

Le flurbiprofène se lie abondamment (99 %) aux protéines sériques (albumine). On estime qu'aux concentrations thérapeutiques, moins de 10 % des sites de liaison primaires sont occupés par le médicament. Bien que des études *in vitro* donnent lieu de croire que le flurbiprofène se lie à l'albumine sur un autre site primaire (type II) que les anticoagulants, les sulfamides et la phénytoïne (type I), les patients qui reçoivent ces agents en combinaison doivent quand même être surveillés attentivement.

Métabolisé principalement par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, le flurbiprofène doit être administré avec prudence chez les patients qui, d'après leurs antécédents, sont ou risquent d'être des métaboliseurs lents des substrats de cette isoenzyme, car en raison de la réduction de la clairance métabolique, les taux plasmatiques pourraient être anormalement élevés chez ces personnes.

### ***Interactions médicament-médicament***

#### **Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**

En raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques d'une telle association, et compte tenu du risque d'effets indésirables additionnels, l'utilisation concomitante de TEVA-FLURBIPROFEN et de tout autre AINS — y compris ceux en vente libre (p. ex. l'AAS et l'ibuprofène) — pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires **n'est pas** recommandée.

Fait exception à ce principe l'administration d'AAS à faible dose à des fins de cardioprotection lorsqu'un autre AINS est utilisé pour ses propriétés analgésiques ou anti-inflammatoires. Il ne faut cependant pas oublier que même en ce cas, l'administration de plusieurs AINS demeure associée à des effets indésirables additionnels.

L'administration concomitante de TEVA-FLURBIPROFEN et d'AAS peut entraîner une diminution significative des concentrations de flurbiprofène.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent perturber les effets anti-plaquettaires de l'AAS à faible dose, possiblement en lui disputant l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.

#### **Antiacides**

Chez les sujets âgés, l'administration d'antiacides en suspension a ralenti l'absorption du flurbiprofène mais n'a pas eu d'incidence sur la quantité absorbée.

#### **Anticoagulants**

De nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables GI, tels que l'ulcération et l'hémorragie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants**).

Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS perturbent la fonction plaquettaire, il faut surveiller de près les patients qui reçoivent TEVA-FLURBIPROFEN et de la warfarine en concomitance, afin de voir s'il faut modifier la dose d'anticoagulant.

### **Antihypertenseurs**

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

L'association d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent donc être étroitement surveillées en pareil cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée.

### **Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)**

En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, l'administration concomitante d'agents antiplaquettaires et d'AINS, comme TEVA-FLURBIPROFEN, fait augmenter le risque d'hémorragie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Effets antiplaquettaires**).

### **Bêtabloquants**

L'administration de TEVA-FLURBIPROFEN en prétraitement atténue l'effet hypotenseur du propranolol mais ne semble pas avoir d'effet sur la réduction de la fréquence cardiaque causée par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

### **Cimétidine/ranitidine**

L'administration concomitante de l'un ou l'autre de ces agents peut entraîner une augmentation légère mais statistiquement significative des concentrations de flurbiprofène.

### **Cyclosporine/tacrolimus**

Bien que l'interaction entre ces deux agents et le flurbiprofène n'ait pas été étudiée, compte tenu de l'effet des AINS sur les prostaglandines rénales, l'administration concomitante de cyclosporine ou de tacrolimus et de n'importe quel AINS peut entraîner une augmentation de la néphrotoxicité de la cyclosporine et du tacrolimus. On recommande donc de surveiller la fonction rénale des patients qui reçoivent du flurbiprofène en concomitance avec l'un ou l'autre de ces deux agents.

### **Digoxine**

L'administration concomitante de digoxine et de flurbiprofène n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques à l'équilibre de l'un ou l'autre de ces deux agents.

### **Diurétiques**

Études cliniques et observations postérieures à la commercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

TEVA-FLURBIPROFEN peut perturber les effets du furosémide. Les AINS modifient l'action des diurétiques thiazidiques et des diurétiques d'épargne potassique.

### **Glucocorticoïdes**

De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes

oraux augmente le risque d'effets indésirables intéressant l'appareil digestif, comme les ulcères et les hémorragies, risque qui concerne plus particulièrement les personnes de 65 ans ou plus.

### **Lithium**

L'administration concomitante de lithium et de flurbiprofène entraîne une hausse significative de la  $C_{\min}$  et de l'ASC plasmatiques du lithium. Par conséquent, l'administration concomitante de ces agents commande une réduction des doses de lithium. On suggère également de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium au moment d'amorcer ou d'interrompre l'administration d'AINS.

### **Méthotrexate**

Bien qu'on n'ait pas signalé d'interaction entre le flurbiprofène et le méthotrexate administré à faibles doses, on recommande de surveiller les signes et symptômes de toxicité de même que la fonction rénale chez les patients qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde mais non d'insuffisance rénale. La dose de méthotrexate doit être réduite en cas de toxicité ou d'altération de la fonction rénale. L'interaction entre le flurbiprofène et le méthotrexate administré en doses modérées ou élevées n'a pas été étudiée, mais étant donné que des cas d'intoxication importante ont été signalés avec d'autres AINS, l'administration de flurbiprofène et de doses modérées ou élevées de méthotrexate est déconseillée.

### **Contraceptifs oraux**

Il n'existe pas de données sur les interactions potentielles entre TEVA-FLURBIPROFEN et les contraceptifs oraux.

### **Hypoglycémifiants oraux**

L'administration concomitante de flurbiprofène et d'hypoglycémifiants oraux s'est accompagnée d'une légère réduction du taux de sucre, mais n'a pas entraîné de signes ou de symptômes d'hypoglycémie.

### **Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)**

L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération gastro-intestinale et d'hémorragie gastro-intestinale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif**).

### **Substrats du CYP2C9**

Métabolisé principalement par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, le flurbiprofène doit être administré avec prudence chez les patients qui, d'après leurs antécédents, sont ou risquent d'être des métaboliseurs lents des substrats de cette isoenzyme, car en raison de la réduction de la clairance métabolique, les taux plasmatiques pourraient être anormalement élevés chez ces personnes.

### **Interactions médicament-aliments**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

### **Interaction médicament-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

### ***Interactions médicament-épreuves de laboratoire***

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### ***Considérations posologiques***

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

Métabolisé principalement par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, le flurbiprofène doit être administré avec prudence chez les patients qui, d'après leurs antécédents, sont ou risquent d'être des métaboliseurs lents des substrats de cette isoenzyme, car en raison de la réduction de la clairance métabolique, les taux plasmatiques pourraient être anormalement élevés chez ces personnes.

### ***Dose recommandée et ajustement posologique***

#### **Polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylite ankylosante**

La dose recommandée est de 200 mg par jour en doses fractionnées. Certains patients peuvent avoir besoin de prendre jusqu'à 300 mg par jour. La dose doit être ajustée de telle sorte que le patient reçoive la plus petite dose d'entretien faisant preuve d'efficacité. La dose quotidienne maximale de 300 mg ne doit être administrée qu'en cas d'exacerbation des symptômes durant le traitement, et non en tant que dose d'entretien (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

#### **Dysménorrhée**

La dose recommandée est de 50 mg quatre fois par jour.

#### **Douleur légère ou modérée**

La dose recommandée habituellement est de 50 mg aux 4 à 6 h *prn*.

### ***Dose oubliée***

En cas d'oubli, le patient doit prendre sa dose dès qu'il y pense, sauf s'il reste moins de 2 heures avant la prochaine, auquel cas il ne doit prendre qu'une seule dose et laisser tomber la suivante.

### ***Administration***

TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) doit être pris immédiatement après les repas ou avec des aliments ou du lait.

## **SURDOSAGE**

Les renseignements que l'on possède sur le surdosage de flurbiprofène concernent 13 enfants et 12 adultes. Toutes les personnes ayant reçu une dose excessive de flurbiprofène seul se sont rétablies, de même, exception faite d'une d'entre elles, que celles qui ont reçu plus d'un

médicament. Le surdosage de flurbiprofène a entraîné les manifestations suivantes : diminution de l'état de conscience, coma, diminution du tonus musculaire, céphalées, diplopie, hausse du taux d'enzymes hépatiques, dépression respiratoire, nausées et douleur épigastrique.

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique des AINS, les victimes de surdosage doivent recevoir un traitement de soutien symptomatique. 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 symptomatiques qui consultent moins de 4 heures après l'ingestion ou qui ont pris une dose excessive importante (de 5 à 10 fois la dose habituelle). Étant donné que le flurbiprofène se lie abondamment aux protéines, il se peut que la diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion ne soient d'aucune utilité.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, consultez le Centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### *Mode d'action*

On ne connaît pas plus le mode d'action du flurbiprofène que celui des autres AINS, mais on sait que son effet thérapeutique n'est pas dû à la stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Le flurbiprofène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, propriété qui pourrait expliquer en partie ses effets anti-inflammatoires au niveau cellulaire.

### *Pharmacodynamie*

Le flurbiprofène, un acide carboxylique de type phénylalanyle, est un AINS doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques.

### *Pharmacocinétique*

**Tableau I — Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) du flurbiprofène.**

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	ASC* ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	Vz/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Dose unique de 100 mg Adultes en bonne santé (18 – 40 ans) n = 15	14 (4)	1,9 (1,5)	83 (20)	14 (3)	7,5 (0,8)
À l'équilibre (100 mg q12h) Patients âgés atteints d'arthrite (65 – 83 ans) n = 13	16 (5)	2,2 (3)	77 (24)	12 (5)	5,8 (1,9)

\*  $ASC_{0-\infty}$  dans le cas de doses uniques,  $ASC_{0-\text{fin}}$  de l'intervalle posologique dans le cas de doses multiples.

### **Absorption**

Dans les études sur la biodisponibilité du flurbiprofène menées chez des volontaires en bonne santé, les concentrations sanguines maximales ont été observées environ deux heures (0,5 – 4 h)

après l'administration du médicament. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité totale du médicament, mais ils en retardent l'absorption.

### **Distribution**

Le flurbiprofène se lie abondamment (99 %) aux protéines plasmatiques (p. ex. à l'albumine), mais il semble que moins de 10 % des sites de liaison primaires soient occupés par le médicament. Le flurbiprofène se lie à l'albumine sur un autre site primaire que les anticoagulants, les sulfamides et la phénytoïne. Les concentrations sériques moyennes de pointe sont plus élevées chez les patientes âgées.

### **Métabolisme**

Le flurbiprofène est métabolisé principalement par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>. Le flurbiprofène est métabolisé rapidement, puis excrété dans l'urine tel quel (20 %) ainsi que sous forme de métabolites hydroxylés (50 %). Environ 90 % du flurbiprofène urinaire existe sous forme de conjugués. Les métabolites ont peu d'activité dans les modèles d'inflammation chez l'animal.

### **Excrétion**

La demi-vie d'élimination du flurbiprofène est d'environ 7 heures (3 – 9 h). Au bout de 24 heures suivant la dernière dose, l'excrétion du flurbiprofène est pratiquement complète (88 % – 98 %).

### **Populations et états particuliers**

#### **Personnes âgées**

Les paramètres pharmacocinétiques du flurbiprofène observés après administration de doses unique ou multiples de 100 mg sont les mêmes chez les jeunes volontaires sains et les arthritiques âgés ou jeunes, mais non chez les femmes âgées. En effet, dans le cas de ces dernières, la C<sub>max</sub> sérique moyenne est plus élevée, aussi un ajustement posologique peut-il s'avérer nécessaire chez ces patientes.

#### **Métaboliseurs lents du CYP2C9**

Métabolisé principalement par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, le flurbiprofène doit être administré avec prudence chez les patients qui, d'après leurs antécédents, sont ou risquent d'être des métaboliseurs lents des substrats de cette isoenzyme, car en raison de la réduction de la clairance métabolique, les taux plasmatiques pourraient être anormalement élevés chez ces personnes.

#### **Insuffisance hépatique**

Le métabolisme hépatique est probablement à l'origine de > 90 % de l'élimination du flurbiprofène, aussi les patients atteints d'hépatopathie peuvent-ils avoir besoin de doses de TEVA-FLURBIPROFEN plus faibles que les personnes jouissant d'une fonction hépatique normale. Toutefois, la pharmacocinétique des isomères R et S du flurbiprofène est la même chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique (n = 8) et chez les jeunes volontaires sains (n = 8) après administration d'une dose unique de 200 mg. La liaison du flurbiprofène aux protéines plasmatiques peut être plus faible chez les patients souffrant d'hépatopathie dont les

concentrations d'albumine sériques sont inférieures à 3,1 g/dL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique).

### **Insuffisance rénale**

La clairance rénale est une importante voie d'élimination des métabolites du flurbiprofène, mais non du flurbiprofène intact (= 3 % de la clairance totale). La clairance de la fraction non liée des isomères R et S observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (n = 8, clairance de l'insuline : 11 – 43 mL/min, doses multiples de 50 mg) n'est pas tellement différente de celle observée chez les volontaires en bonne santé (n = 6, dose unique de 50 mg). La liaison du flurbiprofène aux protéines plasmatiques peut être plus faible chez les patients souffrant d'hépatopathie dont les concentrations d'albumine sériques sont inférieures à 3,9 g/dL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction rénale).

L'épuration du sang par dialyse péritonéale ambulatoire est négligeable, car la quantité de flurbiprofène qui se retrouve dans le dialysat n'est que minime.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C et les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) est offert dans les teneurs suivantes :

**50 mg** : Chaque comprimé pelliculé blanc de forme ovale, portant l'inscription N modifié sur 50 gravée d'un côté et uni de l'autre, contient 50 mg de flurbiprofène. Flacons de 100 et 500 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires en plaquettes.

**100 mg** : Chaque comprimé pelliculé bleu de forme ovale, portant l'inscription N modifié sur 100 gravée d'un côté et uni de l'autre, contient 100 mg de flurbiprofène. Flacons de 100 et 500 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires en plaquettes.

Les ingrédients non médicinaux compris dans les deux teneurs de TEVA-FLURBIPROFEN sont les suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage est constitué des substances suivantes: AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylèneglycol.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

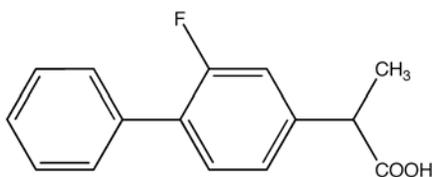
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Flurbiprofène

Dénomination systématique : Acide (±)-2-(2-fluoro-4-biphénylyl)propionique

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{15}H_{13}FO_2$

Masse moléculaire : 244,25

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche ayant un point de fusion de 114 °C à 117 °C. Pratiquement insoluble dans l'eau, le flurbiprofène est soluble dans 3 parties d'éthanol (à 96 %), dans 4 parties de chloroforme et dans 4,5 parties d'éther. Il est également soluble en solutions alcalines (hydroxydes et carbonates).

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de bioéquivalence

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de flurbiprofène — comprimés TEVA-FLURBIPROFEN à 50 mg et à 100 mg et comprimés ANSAID à 50 mg et à 100 mg —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale au cours de laquelle les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg.

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-FLURBIPROFEN 2 × 50 mg	ANSAID <sup>©**</sup> 2 × 50 mg	Pourcentage d'ANSAID <sup>©</sup>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	64216 66293 (26)	63577 65463 (24)	101
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	66171 68047 (26)	65513 67161 (23)	101
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12088 12376 (20)	12708 12979 (20)	95
t <sub>max</sub> * (h)	1,18 (0,69)	1,28 (0,55)	—
t <sub>1/2</sub> (h)	5,69 (1,24)	5,70 (1,06)	—

\* Les paramètres t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (ÉT).

\*\* Les comprimés ANSAID<sup>©</sup> sont fabriqués par Pharmacia & Upjohn Inc., Don Mills, Canada.

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-FLURBIPROFEN 1 × 100 mg	ANSAID <sup>©**</sup> 1 × 100 mg	Pourcentage d'ANSAID <sup>©</sup>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	63577 64951 (24)	60476 62038 (22)	105
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	65513 66968 (24)	62318 63981 (22)	105
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12582 12869 (20)	12708 13265 (29)	99
t <sub>max</sub> * (h)	1,48 (0,97)	1,58 (1,24)	—
t <sub>1/2</sub> (h)	5,67 (1,04)	5,54 (1,08)	—

\* Les paramètres t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (ÉT).

\*\* Les comprimés ANSAID<sup>©</sup> sont fabriqués par Pharmacia & Upjohn Inc., Don Mills, Canada.

Les études cliniques à répartition aléatoire sur les comprimés de flurbiprofène n'étaient pas conçues pour déceler des différences relativement aux effets indésirables cardiovasculaires dans le cadre d'une utilisation à long terme.

### ***Polyarthrite rhumatoïde***

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (dose quotidienne moyenne : 50 mg *qid*) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte ont été mises en évidence dans huit études cliniques multicentriques contrôlées par placebo et/ou agents actifs (AAS : 3600 – 4000 mg par jour; Ibuprofène : 2400 – 3200 mg par jour). Ces deux études de longue durée (24 et 52 semaines) comprenaient en tout 884 patients, parmi lesquels 445 ont reçu l'ibuprofène.

### ***Arthrose***

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (dose quotidienne moyenne : 50 mg *bid* ou *tid*) dans le traitement de l'arthrose ont été mises en évidence dans six études cliniques multicentriques contrôlées par placebo ou agents actifs — cinq à court terme et une à long terme —, ainsi que dans une étude ouverte à long terme (26 semaines). Dans l'ensemble, les analyses statistiques ont été réalisées à partir des données recueillies chez 496 patients souffrant d'arthrose ayant reçu le flurbiprofène. Les cinq études à court terme ont utilisé l'AAS (2000 – 4000 mg par jour), l'ibuprofène (1600 mg) ou un placebo comme agents de comparaison. L'étude à long terme (24 semaines) a comparé le flurbiprofène (n = 22) avec l'AAS (n = 23).

### ***Spondylite ankylosante***

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le traitement de la spondylite ankylosante ont été mises en évidence dans cinq études cliniques multicentriques contrôlées par agents actifs, dont deux à long terme (de 26 semaines chacune) ayant comparé le flurbiprofène avec la phénylbutazone (200 – 500 mg par jour) et avec l'indométacine (25 mg *tid* – 150 mg *od*) respectivement. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir des données recueillies chez 107 patients traités par le flurbiprofène, dont 73 faisaient partie des études à long terme. La dose quotidienne moyenne de flurbiprofène administrée dans ces études était de 50 mg trois ou quatre fois par jour.

### ***Dysménorrhée***

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le traitement de la dysménorrhée ont été mises en évidence dans trois études croisées à double insu, dans le cadre desquelles le flurbiprofène (50 mg) a été comparé avec l'AAS (650 mg) et avec un placebo lors de trois cycles menstruels douloureux successifs. Les données évaluable provenaient de 133 femmes ayant terminé les trois cycles. Les critères d'évaluation comprenaient les scores attribués par les patientes, le degré de soulagement moyen et la nécessité d'utiliser d'autres médicaments.

### ***Traitement des douleurs légères ou modérées***

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène dans le traitement des symptômes de la bursite/tendinite aiguë ont été mises en évidence dans une étude ouverte visant à déterminer la posologie ainsi que dans une étude clinique à double insu contrôlée par placebo et agent actif comprenant au total de 60 patients traités par le flurbiprofène.

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (50 mg ou 25 mg) dans le traitement de la douleur faisant suite à une extraction dentaire ont été mises en évidence dans deux études cliniques à double insu avec témoins placebo et actif (AAS : 650 mg) dans lesquelles les patients ont reçu une dose unique, et comprenant au total 190 patients ayant reçu le flurbiprofène.

L'innocuité et l'efficacité du flurbiprofène (50 mg et 25 mg) dans le traitement des douleurs utérines du post-partum et des douleurs faisant suite à l'épisiotomie ont été mises en évidence dans deux études cliniques à double insu avec témoins placebo et actifs (Aspirin : 650 mg; codéine : 60 mg et codéine : 120 mg) dans lesquelles les patientes, au nombre de 289, ont reçu une dose unique, et comprenant au total 129 sujets ayant reçu le flurbiprofène.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Le flurbiprofène a été évalué à l'aide de modèles animaux standard. Dans le modèle de l'inflammation induite par la carragénine, la  $DE_{50}$  correspondant à l'effet anti-inflammatoire a été établie à 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 inférieure à 0,1 mg/kg administrée par voie orale.

Dans le modèle de fièvre induite par la levure chez le rat, l'activité antipyrétique d'une dose orale de flurbiprofène de 0,4 mg/kg est équivalente à celle d'une dose d'AAS de 80,0 mg/kg.

L'activité analgésique du flurbiprofène a été évaluée dans un modèle expérimental de contorsions provoquées par l'acide acétique chez le rat, et elle a été comparée avec celle d'autres AINS. La dose de flurbiprofène entraînant une inhibition de 50 % des contorsions ( $DI_{50}$ ) a été établie à 0,3 mg/kg.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité provoquée par l'administration d'une dose unique

Espèce animale	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (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

\* Intervalle représentant l'étendue des valeurs mesurées dans diverses études.

Les signes de toxicité comprenaient les manifestations suivantes :

Souris : convulsions, dépression et hypersensibilité aux stimuli, ataxie, prostration, difficulté respiratoire.

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

Une série d'études à dose unique ont été menées chez la souris (8 – 500 mg/kg) et le rat (50 – 320 mg/kg) afin d'évaluer la fréquence de nécrose des papilles rénales (NPR) produite par le flurbiprofène. Globalement, la fréquence a été de 7,9 % chez la souris et de 8,2 % chez le rat. Des cas de NPR ont également été observés aux doses de 12,5 à 320 mg/kg chez la souris et de 125 à 320 mg/kg chez le rat.

### Toxicité provoquée par l'administration de doses répétées

Chez le chat, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,25, 1,0 et 4,0 mg/kg/jour pendant 30 jours a produit des ulcérations gastro-intestinales à toutes les doses. Chez le chien, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,04, 0,2 et 1,0 mg/kg/jour pendant 30 jours a produit des signes de lésions gastro-intestinales (ulcération, érosion, cicatrices) chez tous les animaux à toutes les doses. Des lésions gastro-intestinales graves et une dilatation de la rate ont été observées à la dose de 1,0 mg/kg/jour.

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

Toutes les femelles ayant reçu la dose élevée sont décédées des suites d'ulcération intestinale et de péritonite au bout de 4 et 49 doses. Deux des 10 mâles ayant reçu la même posologie sont morts après avoir reçu respectivement 5 et 66 doses; l'un des deux avait du sang dans la portion inférieure de l'iléon, ce qui donne à penser que le décès a peut-être été causé par une hémorragie gastro-intestinale. L'hémoglobulinémie a chuté considérablement chez les mâles ayant reçu 25 mg/kg/jour et légèrement chez ceux ayant reçu 5 mg/kg/jour. Chez le rat, des lésions gastro-intestinales ulcéreuses et un œdème des papilles rénales ont été observés chez respectivement 11 et 8 des 12 femelles ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour.

Des doses de flurbiprofène de 3, 10 et 30 mg/kg/jour ont été administrées à des singes pendant 22 mois sans qu'aucun effet indésirable attribuable au médicament n'ait été observé à l'une ou l'autre posologie.

L'administration de doses beaucoup plus élevées (50, 75, 100 et 150 mg/kg/jour) a cependant été très peu tolérée par le singe dans d'autres études. En effet, des lésions gastro-intestinales ont été observées chez les animaux ayant reçu des doses supérieures à 75 mg/kg/jour et une NPR a été constatée chez un singe ayant reçu 100 mg/kg/jour et chez un autre ayant reçu 50 mg/kg/jour. Du flurbiprofène a été administré par voie orale à des babouins en doses de 1, 5 et 25 mg/kg/jour pendant 1 mois. Chez les animaux ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour, les effets toxiques ont été une légère perte de poids ainsi que la présence de sang occulte dans les fèces. Au cours d'une autre étude, des babouins ont reçu des doses orales de flurbiprofène de 1, 5 et 25 mg/kg/jour pendant 6 mois. Des ulcérations gastriques ont été observées chez tous les animaux ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée.

### **Pouvoir carcinogène**

Dans le cadre d'une étude sur le pouvoir carcinogène, des rats ont reçu des doses orales de flurbiprofène de 0,5, 2,0 et 4,0 mg/kg/jour pendant 2 ans. D'après les résultats de cette étude, il ne semble pas que le flurbiprofène ait un pouvoir carcinogène quelconque, mais trois effets toxiques dose-dépendants non néoplasiques ont été observés, à savoir la nécrose des papilles rénales, la gastrite ulcéreuse (observée chez les femelles seulement) et la cholangiofibrose. Ces effets ont été observés chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée.

Dans d'autres études sur le pouvoir carcinogène, des souris ont reçu des doses de flurbiprofène de 2, 5 et 12 mg/kg/jour pendant 80 semaines, et des rats, des doses identiques (mais réduites à 5 mg/kg/jour à partir de la 32<sup>e</sup> semaine) pendant 2 ans. En raison de signes de lésions gastro-intestinales, la dose élevée (12 mg/kg/jour) a été réduite à 5 mg/kg/jour. D'après les résultats de cette étude, il ne semble pas que le flurbiprofène ait un pouvoir carcinogène quelconque.

### **Reproduction et développement**

Aucun signe d'effet indésirable sur l'accouplement, la fécondité ou la gestation n'a été observé lors d'études sur la reproduction au cours desquelles des rates ont reçu des doses de flurbiprofène de 0,5, 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour, mais ce traitement a eu des conséquences sur l'accouchement, comme en témoignent la prolongation du travail, l'expulsion de fœtus mort-nés et la présence de rétention fœtale à l'autopsie, principalement aux doses de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour. De semblables résultats ont été observés avec l'administration de doses de 0,2 à 25 mg/kg/jour du premier jour de la grossesse chez la rate, jusqu'à l'accouchement. Dans les études périnatales et postnatales menées chez le rat, l'administration de doses de 0,2 mg/kg/jour du premier jour de la gestation et pendant l'allaitement a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet négatif sur la tétée. Par contre, l'administration de doses de 0,4 à 10 mg/kg/jour du 16<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'à l'accouchement a affecté le déroulement de l'accouchement de manière dose-dépendante, entraînant une détresse fœtale présentant une étroite corrélation avec la prolongation de l'accouchement et de la période de gestation dans son ensemble.

Le flurbiprofène n'a pas eu d'effet tératogène dans les études sur la tératologie menées chez la souris (2 à 12 mg/kg/jour), le rat (0,5 à 3,0 mg/kg/jour) et le lapin (0,675 à 7,5 mg/kg/jour).

## RÉFÉRENCES

1. Bhasin RC, Bhuttani P, Krishnan CV, Sachdev S. Flurbiprofen and phenylbutazone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. A double-blind study. *J Assoc Physicians India* 1979;27:379-83.
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;18:417-38.
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 150mg flurbiprofen daily in the treatment of osteoarthrosis 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-bephenyl) propionic acid: A potent non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents & Actions* 1973;3:210-16.
7. Good A, Mena H. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen and indomethacin. *Cult Med Res Opin* 1977;5:117-21.
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;87:1630-32.
10. Kieffer G, Cluzan R. Flurbiprofen: results in 4,126 cases in out-patients in general practice. *Gaz Med Fr* 1980; 87:1624-29.
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; 11:477-84.
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 of phenylbutazone. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:263-66.
15. Pitney WR, Nicol M, Dean S, Hickey A. Effect of flurbiprofen on bleeding time and platelet aggregation. *Thromp Res* 1978; 13:811-19.
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;5:106-16.
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-58.
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 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 Med* 1986;80(3A):41-49.
24. Muckle DS. Flurbiprofen for the treatment of soft tissue trauma. *Am J 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 Med* 1986;80(3A):883-87.
26. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, et al. Flurbiprofen in the treatment of acute gout. *Am J Med* 1986;80(3A):134-39.
27. Sunshine A. Control of acute and chronic pain with flurbiprofen. *Am J Med* 1986;80(3A): 153-57.

28. General Basic Guidelines, Product Monographs, Non-steroidal Anti-inflammatory group of drugs (NSAID'S) Division of Endocrinology, Metabolism and Allergy, Bureau of Pharm Assoc., Health Protection Branch, October 1988.
31. Monographie de ANSAID® (flurbiprofène), Pfizer Canada Inc. Kirkland, Québec, Date de révision : 22 novembre 2007.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène)

Veillez lire le présent dépliant chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-FLURBIPROFEN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-FLURBIPROFEN. 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 :

TEVA-FLURBIPROFEN vous a été prescrit par votre médecin soit pour le traitement des symptômes d'un certain type d'arthrite (la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose ou la spondylite ankylosante), soit pour le traitement de la dysménorrhée (douleurs menstruelles), soit pour le traitement des douleurs légères ou modérées accompagnées d'inflammation (bursite, tendinite, traumatisme des tissus mous).

##### Les effets de ce médicament :

En tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) peut réduire la production des substances chimiques responsables de la douleur et de l'enflure. TEVA-FLURBIPROFEN aide à maîtriser la fièvre ainsi que la douleur, l'enflure et la raideur articulaires en réduisant la production de certaines substances appelées prostaglandines, ce qui permet de diminuer l'inflammation.

En tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), TEVA-FLURBIPROFEN (flurbiprofène) ne guérira pas votre maladie et ne l'empêchera pas de progresser non plus, mais il pourra soulager vos douleurs et réduire l'enflure aussi longtemps que vous en ferez usage.

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

NE PRENEZ PAS TEVA-FLURBIPROFEN si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous :

- Chirurgie cardiaque (pontage) récente ou prochaine;
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- Grossesse en cours (de plus de 28 semaines);
- Allaitement (en cours ou prévu);

- Allergie à l'AAS (acide acétylsalicylique), à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou à l'un des ingrédients de la préparation;
- Ulcère gastroduodéal ou intestinal actif;
- Hémorragie gastrique ou intestinale (active);
- Maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- Maladie du foie (active ou grave);
- Maladie rénale (grave ou en voie de le devenir);
- Hyperkaliémie (taux de potassium sanguin élevé);
- Traitement en cours par un autre AINS.

**Le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de formation de caillots dans les jambes ou les poumons ainsi que d'infection ou d'autres complications postopératoires était plus élevé chez les patients ayant pris des agents appartenant à la même classe que TEVA-FLURBIPROFEN après avoir subi un pontage aorto-coronarien (un type de chirurgie cardiaque) que chez ceux qui N'AVAIENT PAS REÇU ce type d'agents.**

TEVA-FLURBIPROFEN NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ chez les moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de cet agent n'ont pas été établies chez ces patients.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le flurbiprofène.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les ingrédients non médicinaux compris dans les deux teneurs de TEVA-FLURBIPROFEN sont les suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage est constitué des substances suivantes : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylène glycol.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 50 mg ou de 100 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

**Si l'une des situations suivantes s'applique ou s'est déjà appliquée à vous, consultez votre médecin pour discuter d'autres options thérapeutiques possibles que la prise de TEVA-FLURBIPROFEN :**

- Crise cardiaque ou angine;
- AVC ou mini-AVC;
- Perte de la vue;
- Grossesse en cours (depuis moins de 28 semaines);
- Insuffisance cardiaque.

**Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-FLURBIPROFEN :**

- Tension artérielle élevée;
- Taux de cholestérol élevé;

- Diabète ou régime hypoglycémique (faible en sucre);
- Athérosclérose;
- Mauvaise circulation dans les membres;
- Tabagisme présent ou passé;
- Maladie rénale ou problèmes urinaires;
- Antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique ou intestinale;
- Antécédents d'hémorragie cérébrale;
- Troubles hémorragiques;
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS (tels que l'acide acétylsalicylique [AAS], le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxen, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxiam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib [liste incomplète]);
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'enflure prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire;
- Régime alimentaire particulier (p. ex. régime à faible teneur en sel ou en sucre);
- Allaitement ou intention d'allaiter pendant la prise de ce médicament;
- Autres problèmes médicaux (alcoolisme, troubles hémorragiques, etc.)

De même, si vous prévoyez une grossesse, mentionnez-le à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### DURANT la prise de TEVA-FLURBIPROFEN :

- Mentionnez à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament, en particulier si vous devez subir une chirurgie cardiaque dans un proche avenir.
- Abstenez-vous de consommer des boissons alcoolisées, car vous risqueriez davantage d'avoir des problèmes d'estomac.
- Étant donné que TEVA-FLURBIPROFEN risque de provoquer une baisse de la fécondité, il n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de devenir enceintes. L'interruption de ce traitement doit être envisagée chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir.
- Certains AINS peuvent causer de la somnolence ou de la fatigue chez certaines personnes. Par conséquent, si vous devez conduire ou entreprendre des tâches qui requièrent de la vigilance, faites preuve de prudence si vous vous sentez somnolent ou étourdi, ou si vous éprouvez des vertiges après la prise de ce médicament.
- Si votre arthrite n'est pas soulagée, ou si d'autres problèmes apparaissent, consultez votre médecin.
- Il est très important que vous signaliez au médecin toute réaction indésirable, car cela l'aidera à déceler et à prévenir rapidement les complications éventuelles du traitement.
- Consultez votre médecin régulièrement, car il est essentiel que vous passiez des examens médicaux périodiques durant ce traitement.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez d'autres médicaments (en vente libre ou délivrés sur ordonnance), comme par exemple l'un de ceux qui figurent dans la liste incomplète ci-dessous, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre AINS (p. ex. AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, méloxicam, naproxen);
- Antiacides;
- Antidépresseurs :
  - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline;
- Antihypertenseurs :
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), p. ex. énalapril, lisinopril, péridopril, ramipril,
  - bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II (BRA), p. ex. candésartan, irbésartan, losartan, valsartan;
- Anticoagulants, p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel;
- Cimétidine/ranitidine;
- Contraceptifs oraux;
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticostéroïdes), p. ex. prednisone);
- Cyclosporine;
- Digoxine;
- Diurétiques, p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide;
- Hypoglycémisants oraux (antidiabétiques);
- Lithium;
- Méthotrexate;
- Phénytoïne;
- Sulfamides;
- Tacrolimus.

Sauf indication contraire de la part de votre médecin, ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique) ni de produits qui en contiennent pendant votre traitement par TEVA-FLURBIPROFEN, non plus que d'agents pour soulager l'arthrite.

Il est possible que votre médecin vous prescrive une faible dose d'AAS (acide acétylsalicylique) comme anticoagulant, afin de diminuer le risque de crise cardiaque ou d'AVC pendant le traitement par TEVA-FLURBIPROFEN. Le cas échéant, ne prenez que la quantité qu'il vous aura prescrite, car le risque de troubles ou de lésions gastriques sera plus élevé si vous prenez ces deux agents en même temps que si vous preniez uniquement TEVA-FLURBIPROFEN.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle :

Affection	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
Polyarthrite rhumatoïde,	100 mg aux 12 heures	100 mg aux 8 heures

arthrose, spondylite ankylosante		
Dysménorrhée	50 mg aux 6 heures	50 mg aux 6 heures
Douleur légère ou modérée	50 mg aux 6 heures	50 mg aux 4 heures

Afin de réduire les maux d'estomac, prenez ce médicament immédiatement après les repas, ou bien prenez-le avec des aliments ou du lait. De plus, restez debout ou demeurez en position assise, le dos droit, (autrement dit ne vous étendez pas) pendant environ 15 à 30 minutes après avoir pris votre dose. Cela aide à prévenir l'irritation susceptible de rendre la déglutition difficile.

Lorsque vous prenez TEVA-FLURBIPROFEN, suivez scrupuleusement les directives du médecin. **Ne dépassez pas la dose prescrite et ne prenez pas le médicament plus souvent ni plus longtemps que ce qui vous a été recommandé. Vous devez prendre la plus petite dose possible pendant la plus courte période possible.**

En effet, la prise d'une trop grande quantité de TEVA-FLURBIPROFEN augmente le risque d'effets indésirables et parfois dangereux, en particulier chez les personnes âgées et chez celles qui ont d'autres maladies ou qui prennent d'autres médicaments.

Veillez à prendre TEVA-FLURBIPROFEN régulièrement, conformément aux recommandations du médecin. Dans certains types d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à 2 semaines avant que les effets de ce médicament ne se fassent pleinement sentir. Si vous devez prendre TEVA-FLURBIPROFEN pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre médecin afin de vérifier s'il vous convient ou s'il entraîne des effets indésirables. Il est possible que le médecin vous recommande un intervalle posologique à l'intérieur duquel vous ajusterez la dose en fonction du niveau de douleur et d'inflammation. Il est important toutefois de ne pas dépasser la limite supérieure fixée par le médecin.

**Ce médicament a été prescrit à vous seul. NE LE PARTAGEZ PAS avec une autre personne, car il pourrait lui nuire, même si elle a des symptômes semblables aux vôtres.**

**TEVA-FLURBIPROFEN N'EST PAS RECOMMANDÉ chez les moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité N'ONT PAS ÉTÉ ÉTABLIES chez ces patients.**

#### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, s'il reste moins de 2 heures avant votre prochaine dose, n'en prenez qu'une seule maintenant et laissez tomber la suivante.

#### Surdosage :

Les symptômes du surdosage comprennent la confusion, le coma, une diminution du tonus musculaire, des maux de tête, la diplopie (vue double), une respiration lente, des nausées et des douleurs abdominales. Si vous croyez avoir pris une dose de TEVA-FLURBIPROFEN trop élevée, faites en sorte d'obtenir une aide

médicale sur-le-champ, même si vous ne ressentez aucun symptôme d'inconfort ni d'empoisonnement. Cette mesure de précaution s'applique aussi à toute autre personne que vous croyez victime de surdosage.

Si vous dépassez la dose prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le centre antipoison de votre localité.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

TEVA-FLURBIPROFEN peut causer certains effets indésirables, en particulier lorsqu'il est administré pendant de longues périodes ou en doses élevées. Ces effets, lorsqu'ils se produisent, peuvent nécessiter un traitement médical. Vous devez donc signaler tout symptôme ou effet indésirable à votre médecin, le cas échéant.

TEVA-FLURBIPROFEN peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Vous devez donc être prudent si vous devez conduire ou vous engager dans une activité qui exige de la vigilance. Si vous êtes somnolent, si vous vous sentez étourdi ou si vous éprouvez des vertiges après avoir pris TEVA-FLURBIPROFEN, **NE CONDUISEZ PAS** votre véhicule et **ABSTENEZ-VOUS DE FAIRE FONCTIONNER** des machines.

TEVA-FLURBIPROFEN peut vous rendre plus sensible au soleil; c'est pourquoi l'exposition au soleil ou aux lampes solaires pourrait causer des brûlures, des ampoules, des éruptions, de la rougeur ou des démangeaisons cutanées, un changement de couleur de la peau ou des troubles de la vue. Si vous faites une réaction au soleil, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé.

Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas de faiblesse soudaine, de vomissements, de sang dans les selles ou de selles noires ou sanguinolentes pendant la prise de ce médicament.

En cas de frissons, de fièvre, de douleurs musculaires ou d'autres symptômes pseudogrippaux, communiquez IMMÉDIATEMENT avec votre médecin, surtout si une éruption cutanée accompagne ces effets ou survient peu après. De tels symptômes peuvent être les premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

Les effets secondaires sont souvent plus fréquents ou plus intenses chez les patients âgés, chez les personnes à la santé fragile ou chez les sujets affaiblis.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptômes	CESSEZ de prendre TEVA-FLURBIPROFEN et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre TEVA-FLURBIPROFEN et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Selles sanguinolentes ou goudronneuses	√	
Essoufflement, respiration sifflante, troubles respiratoires quelconques ou oppression thoracique	√	
Éruptions cutanées, urticaire, enflure ou démangeaisons	√	
Vue brouillée ou tout autre trouble de la vue	√	
Changement de la quantité d'urine émise ou de sa couleur (rouge ou brune)	√	
Miction (le fait d'uriner) douloureuse ou difficile		√
Enflure des pieds ou du bas des jambes; prise de poids		√
Indigestions ou vomissements continus, nausées, douleur gastrique ou diarrhée		√
Jaunissement de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons		√
Malaises, fatigue, perte de l'appétit		√
Maux de tête, raideurs du cou		√
Confusion mentale, dépression		√
Étourdissements, vertiges		√
Troubles auditifs		√

Cette liste d'effets secondaires N'EST PAS exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti à la prise de TEVA-FLURBIPROFEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez ce médicament à une température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. Les plaquettes de doses unitaires doivent être gardées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité élevée.

**NE GARDEZ PAS de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin;** rapportez-les plutôt à votre pharmacien.

**Rangez ce médicament hors de la portée des enfants.**

**Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
  - Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
  - Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
    - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
    - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9
- Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :  
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 14 juillet 2015