

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flurifen

Flurbiprofène

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de flurbiprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimé pelliculé

Comprimés bleu, ovale, biconvexe, portant une barre de cassure sur une face.

Boîte de 15 comprimés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des maladies rhumatoïdes, de l'arthrose, de la spondylarthrite ankylosante, des troubles musculo-squelettiques,
- Traitement des symptômes de traumatismes tels que périarthrite, capsulite rétractile de l'épaule, bursite, tendinite, ténosynovite, lombalgie, entorses et foulures,
- Effet analgésique dans le soulagement de la douleur légère à modérée dans des conditions telles que la douleur dentaire, la douleur postopératoire, la dysménorrhée et la migraine

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants âgés plus de 12 ans

La dose quotidienne recommandée chez les adultes (> 12 ans) est de 150 à 200 mg par jour, en deux, trois ou quatre doses fractionnées.

Chez les patients présentant des symptômes graves ou une maladie d'origine récente, ou lors d'exacerbations aiguës, la posologie quotidienne totale peut être augmentée à 300 mg par doses fractionnées.

Si un anti-inflammatoire non stéroïdien est jugé nécessaire, la dose efficace minimale doit être utilisée pendant la plus courte durée possible. Le patient doit être surveillé régulièrement pour détecter tout saignement gastro-intestinal pendant le traitement par AINS.

Pour la dysménorrhée, une dose de 100 mg peut être administrée au début des symptômes, suivie de 50 ou 100 mg toutes les quatre à six heures. La dose quotidienne totale maximale ne doit pas dépasser 300 mg.

Personnes âgées

Les patients gériatriques courent un risque accru de conséquences graves d'effets indésirables. Bien que le flurbiprofène soit généralement bien toléré chez les personnes âgées, certains patients, en particulier ceux dont la fonction rénale est altérée, peuvent éliminer les AINS plus lentement que la normale. Dans ces cas, Flurifen doit être utilisé avec prudence et la posologie doit être évaluée individuellement.

Population pédiatrique

Le flurbiprofène n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Pour administration orale. A prendre de préférence avec ou après les repas.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible et la plus courte durée nécessaire pour contrôler les symptômes.

4.3 Contre-indications

Le Flurifen est contre-indiqué chez les patients

- avec une hypersensibilité (asthme, urticaire ou allergique) au flurbiprofène ou à l'un des composants inactifs, voir section 6.1,
- qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité (l'asthme, la rhinite, l'œdème de Quincke ou l'urticaire, par exemple) en réponse au flurbiprofène, à l'aspirine ou à d'autres AINS,
- ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation, liés à un traitement antérieur par AINS: le Flurifen ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une colite ulcéreuse active ou la maladie de Crohn, ou ayant des antécédents de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, d'ulcération peptique ou de saignement gastro-intestinal (plus que une épisode distinct prouvé),
- avec une insuffisance cardiaque grave, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale,
- qui essayent de devenir enceinte,
- au cours du troisième trimestre de la grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes.
- Le comprimé contient du lactose : les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- L'utilisation de flurbiprofène en association avec des AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, doit être évitée en raison du potentiel d'effets additifs.
- Les personnes âgées présentent une fréquence accrue de réactions indésirables aux AINS, notamment de saignements gastro-intestinaux et de perforations, pouvant être fatales.
- Des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations et des perforations ont été rapportés avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement. Ces événements indésirables peuvent être fatals et peuvent survenir avec ou sans

symptômes d'avertissement ou des antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Le risque de saignements gastro-intestinaux, d'ulcérations ou de perforations est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas d'hémorragie ou de perforation et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la plus faible dose disponible. Un traitement d'association avec des agents protecteurs (par exemple, le misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant une aspirine à faible dose concomitante ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître le risque gastro-intestinal.

- Les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier ceux du troisième âge, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier un saignement gastro-intestinal), en particulier au début du traitement.
- La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant pouvant augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiplaquettaires tels que l'aspirine.
- En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez les patients traités par le flurbiprofène, le traitement doit être interrompu.
- La prudence est requise si le Flurifen est administré à des patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents d'asthme, car il a été signalé que les AINS provoquent un bronchospasme chez ces patients.
- Insuffisance cardiovasculaire, rénale ou hépatique: l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et une insuffisance rénale. Les patients les plus exposés à cette réaction sont ceux présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux prenant des diurétiques et les personnes âgées. La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.
- Le Flurifen doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension, un œdème ayant été rapporté en association avec l'administration de flurbiprofène.

- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires: une surveillance et des conseils appropriés sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou de cœur congestif léger à modéré des cas d'échec de rétention hydrique et d'œdème ont été rapportés en association avec l'administration de flurbiprofène et le traitement par AINS.
- Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à fortes doses et dans le traitement à long terme) pourrait être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels tels que l'infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux. Les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque pour le flurbiprofène.
- Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et / ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités au flurbiprofène qu'après un examen attentif. Une considération similaire devrait être faite avant de commencer un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).
- Effets sur les reins: la prudence est nécessaire lors de l'instauration d'un traitement par AINS, tel que le flurbiprofène, chez les patients présentant une déshydratation importante.
- Chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) et de troubles mixtes du tissu conjonctif, le risque de méningite aseptique peut être augmenté.
- Des réactions cutanées graves, parfois mortelles, telles que la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont très rarement été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS. Les patients semblent présenter le risque le plus élevé de ces réactions au début du traitement, leur réaction apparaissant au cours du premier mois de traitement dans la majorité des cas. Le flurbiprofène doit être interrompu dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

- Le flurbiprofène, comme d'autres AINS, peut inhiber l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement. Le flurbiprofène doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de saignement anormal.

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

Des précautions doivent être prises chez les patients traités avec l'un des médicaments suivants, des interactions ayant été rapportées chez certains patients:

- **Diurétiques, inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II:** Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une insuffisance rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés présentant une insuffisance rénale), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration plus poussée de la fonction insuffisance rénale, qui est généralement réversible. Ces interactions doivent être envisagées chez les patients prenant du flurbiprofène en association avec des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après le début du traitement, et périodiquement par la suite.
- **Glycosides cardiaques:** les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques.
- **Anticoagulants:** les AINS peuvent augmenter les effets d'anticoagulants tels que la warfarine.
- **Aspirine:** comme pour les autres produits contenant des AINS, l'administration concomitante de flurbiprofène et d'aspirine n'est généralement pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables accrus.
- **Agents antiplaquettaires:** Risque accru de saignement gastro-intestinal avec les AINS.

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS):** Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale sous AINS.
- **Sels de lithium:** Diminution de l'élimination du lithium.
- **Méthotrexate:** L'administration concomitante de flurbiprofène et de méthotrexate est recommandée, car les AINS peuvent augmenter les concentrations de méthotrexate.
- **Ciclosporine:** Risque accru de néphrotoxicité.
- **Corticostéroïdes:** Risque accru d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal avec les AINS.
- **Autres analgésiques et inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2:** Evitez l'utilisation simultanée de deux AINS ou plus, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.
- **Antibiotiques quinolones:** Les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent avoir un risque accru de développer des convulsions.
- **Mifépristone:** Les AINS ne doivent pas être utilisés dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, car ils peuvent réduire les effets de la mifépristone.
- **Tacrolimus:** Risque accru possible de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec du tacrolimus.
- **Zidovudine:** Risque accru de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématome chez les hémophiles séropositifs recevant un traitement concomitant par la zidovudine et d'autres AINS.
- **Tolbutamide ou antiacides:** Les études n'ont pas montré d'interaction entre le flurbiprofène et le Tolbutamide ou antiacides.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et au développement fœtal. Les données provenant d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en **début de grossesse**. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1% à environ 1,5%. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une perte accrue avant et après l'implantation et une létalité embryo-fœtale. En outre, une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux recevant un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine au cours de la période organogénétique. Au cours des **premier et deuxième trimestres** de la grossesse, le flurbiprofène ne doit pas être administré sauf en cas de nécessité absolue. Si le flurbiprofène est utilisé par une femme qui tente de concevoir ou au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, la dose doit être maintenue aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du **troisième trimestre** de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire), ainsi qu'à une insuffisance rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydroamnios. et la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, d'une prolongation possible du temps de saignement, effet anti-agrégant pouvant se produire même à très faible dose, qui inhibe les contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, le **flurbiprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre** de la grossesse.

Allaitement

Dans les études limitées disponibles à ce jour, les AINS peuvent apparaître dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Les AINS doivent, si possible, être évités pendant l'allaitement.

Fertilité

L'utilisation du flurbiprofène peut nuire à la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui subissent une enquête sur l'infertilité, le retrait du flurbiprofène doit être envisagé.

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

Des effets indésirables tels que vertiges, somnolence, fatigue et troubles de la vision sont possibles après la prise d'AINS. Si les patients sont affectés, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Affections gastro-intestinales
Ulcère peptique, perforation ou saignement gastro-intestinal, nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, flatulence, constipation, douleur abdominale, méléna, hématomèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn, gastrite, pancréatite (très rarement)
Troubles du système immunitaire
Réactions d'hypersensibilité: réactions allergiques non spécifiques et anaphylaxie, réactivité des voies respiratoires comprenant asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée, troubles cutanés variés, y compris éruptions cutanées de types variés, prurit, urticaire, purpura, angioedème, dermatoses bulleuses et exfoliatives (incluant nécolyse épidermique et érythème multiforme toxiques)
Troubles cardiaques et vasculaires

Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque (l'utilisation de certains AINS (en particulier à fortes doses et dans le traitement à long terme) peuvent être associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Réactivité des voies respiratoires (asthme, bronchospasme, dyspnée)
Troubles du sang et du système lymphatique
Thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplastique et anémie hémolytique
Troubles psychiatriques
Dépression, confusion, hallucination
Troubles du système nerveux
Accident cérébrovasculaire, névrite optique, maux de tête, paresthésie, vertiges et somnolence, méningite aseptique
Troubles oculaires
Perturbation visuelle
Troubles de l'oreille et du labyrinthe
Acouphène, vertige
Troubles hépatobiliaires
Fonction hépatique anormale, hépatite et jaunisse
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
Eruption cutanée, prurit, urticaire, purpura et, très rarement, dermatoses bulleuses (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe) et réaction de photosensibilité
Troubles rénaux et urinaires
Néphropathie toxique sous diverses formes, y compris la néphrite interstitielle, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Malaise, fatigue

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent inclure

- Mal de tête
- Nausée
- Vomissements
- Douleur épigastrique
- Saignements gastro-intestinaux
- Rarement la diarrhée
- Désorientation
- Excitation
- Coma
- Vertiges
- Acouphène
- Évanouissements et parfois convulsions.

En cas d'intoxication grave, une insuffisance rénale aiguë et des dommages au foie sont possibles.

Mesures thérapeutiques

- Les patients doivent être traités symptomatiquement si nécessaire. Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, le charbon activé doit être envisagé. Alternativement, chez les adultes, un lavage gastrique doit être envisagé dans l'heure qui suit l'ingestion d'un surdosage potentiellement fatal.
- Un bon débit urinaire doit être assuré. La fonction rénale et hépatique doit être surveillée de près.
- Les patients doivent être surveillés pendant au moins quatre heures après l'ingestion de quantités potentiellement toxiques.
- Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées avec du diazépam par voie intraveineuse. D'autres mesures peuvent être indiquées par l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens ; dérivés de l'acide propionique.

Code ATC : M01A E09.

Le flurbiprofène possède des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Il s'agit d'un puissant agent anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylcanoïque ayant des effets analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Il montre son effet en fonction de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines spécifiquement au niveau de l'enzyme cyclooxygénase et en inhibant la sensibilisation des tissus contre les médiateurs de la douleur périphériques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le flurbiprofène est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 90 minutes après l'ingestion.

Il est lié à environ 99% aux protéines.

Sa demi-vie d'élimination est d'environ trois à quatre heures.

Le taux d'excrétion urinaire du flurbiprofène et de ses deux métabolites majeurs (acide [2- (2-fluoro-4'-hydroxy-4-biphénylyl) propionique] et [2- (2-fluoro-3'-hydroxy-4'-méthoxy-4-biphénylyl) acide propionique]) à la fois dans les états libre et conjugué est similaire pour les deux voies d'administration orale et rectale.

Les profils métaboliques sont quantitativement similaires pour les deux voies d'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Flurbiprofène peut affecter négativement le système reproducteur femelle (voir section 4.6)

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le noyau :

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline
- Hypromellose
- Silice colloïdale anhydre
- Croscarmellose sodique
- Stéarate de magnésium

Le pelliculage :

- Lactose monohydraté
- Hypromellose
- Dioxyde de titane (E171)
- Macrogol 4000
- FD & C Bleu no. 2/ carmin indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Aucun connu

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation

36 mois.

Conditions de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver ans l'emballage original.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans une plaquette thermoformée de PVC/Aluminium de 15 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste II.

8. FABRICANT

Bilim İlaç San.ve Tic. A.Ş (Bilim Pharmaceuticals),
GOSB 41480 Gebze-Kocaeli, Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Avril 2019