

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

Surgam[®] 100 mg, comprimé sécable
(B/30) (CIP : 34009 317 792 8 5)

Surgam[®] 200 mg, comprimé sécable
(B/15) (CIP : 34009 323 994 8 2)

Laboratoire SANOFI AVENTIS

DCI	acide tiaprofénique
Code ATC (année)	M01AE11 (anti-inflammatoire non stéroïdien)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide tiaprofénique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 kg (soit environ à partir de 4 ans) (comprimé à 100 mg) et chez l'adulte et l'enfant à partir de 20 kg (soit environ à partir de 6 ans) (comprimé à 200 mg) au : - traitement symptomatique au long cours : - o des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, - o de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ; - traitement symptomatique de courte durée : - o des poussées aiguës d'arthrose, de lombalgies, - o des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ; - o dysménorrhées après recherche étiologique ; - o traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	SURGAM 100 mg Date initiale le 26 août 1974 (procédure nationale) ; validée le 21 mars 1996 SURGAM 200 mg, Date initiale le 20 octobre 1980 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classement ATC	2012 M M01 M01A M01AE M01AE11	muscle et squelette anti-inflammatoires et antirhumatismaux anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens dérivés de l'acide propionique acide tiaprofénique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 7/09/2005 (JO du 22/06/2012).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide tiaprofénique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 kg, soit environ à partir de 4 ans (comprimé à 100 mg), et l'enfant à partir de 20 kg, soit environ à partir de 6 ans (comprimé à 200 mg), au :

- traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;
- traitement symptomatique de courte durée :
 - des poussées aiguës d'arthrose, de lombalgies,
 - des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;
- dysménorrhée après recherche étiologique ;
- traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu. »

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables (Cf. Annexe 1)

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 août 2004 au 26 août 2011).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.8 Effets indésirables

Ces modifications ont été effectuées dans le cadre de l'harmonisation européenne des RCP des AINS suite à la réévaluation de classe de 2005. En particulier, des précisions ont été apportées sur les effets indésirables de type cutané (syndrome de Lyell ou de Steven Jonhson...) et cardio-vasculaires. Une mise à jour des effets indésirables a de nouveau été effectuée en 2012. Pour le détail de ces modifications, se référer à l'Annexe 1.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), les spécialités SURGAM ont fait l'objet de 2 070 000 prescriptions. Le comprimé à 100 mg a été prescrit pour une durée moyenne de 6 mois à la posologie moyenne journalière de 2,9 comprimés et celui dosé à 200 mg, pour une durée moyenne de 5 mois à la posologie de 2,9 comprimés/jour.

Ces spécialités ont été principalement prescrites dans le traitement des affections ORL et la prise en charge des douleurs ostéo-articulaires.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2}.

Dans les affections visées, les AINS dont l'acide tiaprofénique sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

¹ AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf

² AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Juin 2009. Disponible en ligne: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0828e59e824163c5fae9e1d6a35b9dc9.pdf

Polyarthrite rhumatoïde :

Dans la polyarthrite rhumatoïde le traitement repose sur un traitement de fond associé si besoin à un AINS pour la prise en charge symptomatique des douleurs et raideurs matinales¹.

Arthrose :

Dans le traitement des affections arthrosiques, le traitement dépend de la gravité, de la localisation de l'atteinte. Le traitement symptomatique fait appel au paracétamol, aux AINS et aux infiltrations de corticoïdes. Les AINS oraux doivent être réservés aux poussées les plus douloureuses de la maladie et utilisés en cure courte.

Dysménorrhées³ :

La prise en charge des dysménorrhées primaires fait appel aux antalgiques, aux AINS. Le recours à la contraception orale peut être envisagé en cas d'impossibilité d'utiliser les AINS ou en raison de leur contre-indication.

Lombalgie⁴ :

Le traitement pharmacologique repose en première ligne par la prise de paracétamol ou d'AINS. Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle majeur. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique.

Douleurs au cours des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur et des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques :

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité et de l'origine de la douleur. Dans ces indications, les AINS dont l'acide tiaprofénique sont efficaces et constituent un médicament symptomatique de première ou seconde intention.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 septembre 2005 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

► Caractère habituel de gravité

Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Lombalgies

La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

³Société des Obstétriciens et des Gynécologues du Canada. Clinical practice guideline. Primary dysmenorrhea consensus guideline. Décembre 2005.: <http://www.sogc.org/guidelines/public/169E-CPG-December2005.pdf>

⁴Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med. 2007 Oct 2;147(7):478-91.

Dysménorrhées après recherche étiologique

La dysménorrhée n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap mais peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie

La douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur sont caractérisées par une douleur, qui selon son niveau de sévérité peut altérer significativement la qualité de vie du patient.

► **Les spécialités SURGAM sont des traitements symptomatiques.**

► **Leur rapport efficacité / effets indésirables reste**

important dans :

- le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
- le traitement de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques.

et moyen dans :

- le traitement de l'arthrose ;
- le traitement des lombalgies ;
- les dysménorrhées ;
- les affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur

► **Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.**

► **Il s'agit de médicaments de première ou de deuxième intention.**

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SURGAM reste important dans l'ensemble des indications à l'exception des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur et des lombalgies où il est modéré.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications de l'AMM

Annexe 1 Modification du RCP

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
Indications thérapeutiques	-	Sans objet
Posologies	Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau ou dissous dans un grand verre d'eau. Posologie : <u>Adulte :</u> - Traitement d'attaque : 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour. - Traitement d'entretien : à partir du 4^{ème} jour, il est possible de réduire la posologie à 3 ou 4 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé et demi ou 2 comprimés à 200 mg, soit 300 ou 400 mg par jour. <u>Enfants à partir de 15 kg :</u> La posologie est de 10 mg/kg/jour. A titre indicatif : - de 15 à 20 kg (environ 4 à 6 ans) : ½ comprimé à 100 mg 3 fois par jour à 1 comprimé à 100 mg, 2 fois par jour, soit 150 à 200 mg par jour - de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour - à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 300 mg par jour. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre indicatif.	➤ Modification du 30 août 2012 Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau ou dissous dans un grand verre d'eau. Posologie : La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). <u>Adulte :</u> - Traitement d'attaque : 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour. - Traitement d'entretien : à partir du 4^{ème} jour, il est possible de réduire la posologie à 3 ou 4 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé et demi ou 2 comprimés à 200 mg, soit 300 ou 400 mg par jour. <u>Enfants à partir de 15 kg :</u> La posologie est de 10 mg/kg/jour. A titre indicatif : - de 15 à 20 kg (environ 4 à 6 ans) : ½ comprimé à 100 mg 3 fois par jour à 1 comprimé à 100 mg, 2 fois par jour, soit 150 à 200 mg par jour - de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour - à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 300 mg par jour. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre indicatif.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	Fréquence d'administration : Les comprimés doivent être pris de préférence au cours des repas. La posologie est à répartir en 2 à 3 prises par jour.	Fréquence d'administration : Les comprimés doivent être pris de préférence au cours des repas. La posologie est à répartir en 2 à 3 prises par jour.
Durées de traitement	-	Sans objet
Contre-indications	Ce médicament est contre indiqué dans les situations suivantes : - au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement). - antécédent d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide tiaprofénique ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, aspirine, - antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé, - ulcère gastro-duodéal en évolution, - insuffisance hépato-cellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - Surgam comprimé à 100 mg : enfant de moins de 15 kg, soit environ de moins de 4 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire), - Surgam comprimé à 200 mg : enfant de moins de 20 kg, soit environ de moins de 6 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).	➤ Modification du 30 août 2012 Ce médicament est contre indiqué dans les situations suivantes : - au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6). - antécédent d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide tiaprofénique ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, - antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé, - antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, - ulcère gastro-duodéal en évolution - ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), - insuffisance hépato-cellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - Surgam comprimé à 100 mg : enfant de moins de 15 kg, soit environ de moins de 4 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire), - Surgam comprimé à 200 mg : enfant de moins de 20 kg, soit environ de moins de 6 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	Mises en garde spéciales : Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration d'acide tiaprofénique peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre-indications). Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).	➤ Modifications du 23 août 2005 et du 30 août 2012 Mises en gardes spéciales : L'utilisation concomitante de Surgam® 100 mg (ou 200 mg), comprimé sécable avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration d'acide tiaprofénique peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3). <u>Sujets âgés :</u> Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous). Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.	immédiatement le traitement. <u>Effets gastro-intestinaux :</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Surgam 100 mg (ou 200 mg), comprimé sécable, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'acide tiaprofénique en cas de varicelle (cf. 4.8 Effets indésirables).	surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8). <u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :</u> Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide tiaprofénique. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide tiaprofénique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). <u>Effets cutanés</u> Des réactions cutanées graves dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	L'acide tiaprofénique doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé ; en effet : - il pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, - il pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. Des éruptions localisées de type bulleuses et d'évolution régressive sont possibles (cf. 4.8 Effets indésirables). Leur survenue doit imposer l'arrêt immédiat du traitement.	Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par les AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Surgam 100 mg (ou 200 mg), comprimé sécable devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. <u>Insuffisance rénale fonctionnelle :</u> Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : - sujets âgés, - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), - hypovolémie quelle qu'en soit la cause, - insuffisance cardiaque, - insuffisance rénale chronique, - syndrome néphrotique, - néphropathie lupique, - cirrhose hépatique décompensée. <u>Rétention hydro-sodée :</u> Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début du traitement, en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	Précautions d'emploi : L'acide tiaprofénique existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre indications). En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. L'acide tiaprofénique sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcères gastro-intestinaux).	<u>Hyperkaliémie :</u> Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. Précautions d'emploi : L'acide tiaprofénique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'acide tiaprofénique en cas de varicelle (voir rubrique 4.8). L'acide tiaprofénique doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé ; en effet : - il pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, - il pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. Des éruptions localisées de type bulleuses et d'évolution régressive sont possibles (voir rubrique 4.8). Leur survenue doit imposer l'arrêt immédiat du traitement.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
		L'acide tiaprofénique existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre indications). En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. L'acide tiaprofénique sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcères gastro-intestinaux). Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<u>Risques liés à l'hyperkaliémie :</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprim. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.	➤ Modification du 30 août 2012 <u>Risques liés à l'hyperkaliémie :</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités. L'association de ces médicaments majore le risque

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	Risques liés à l'effet antiagrégant plaquettaire : Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique. L'administration simultanée d'acide tiaprofénique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade : <u>Associations déconseillées :</u> - autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif	d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que son mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiant, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés. L'administration simultanée d'acide tiaprofénique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade : <u>Risques liés à l'effet antiagrégant plaquettaire :</u> Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être pris en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique. <u>Associations déconseillées :</u> + Autres AINS : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	(synergie additive). - anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. - héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. - lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS. - méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine) : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).	+ Acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + Anticoagulants oraux: Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4)). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. + Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. + Lithium : Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS ; + Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg par semaine) : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	<u>Association nécessitant des précautions d'emploi :</u> - diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. - méthotrexate (utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine) : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.	+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u> + Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (diminution de la synthèse inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg par semaine) : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale. + Ciclosporine, tacrolimus : Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	<u>Associations à prendre en compte :</u> - Autres antiagrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques. Augmentation du risque hémorragique. - Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprim). Risque d'hyperkaliémie. - Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). - Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.	<u>Associations à prendre en compte :</u> + Acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). + Anti-agrégants plaquettaires Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). + Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). — Autres antiagrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques. Augmentation du risque hémorragique. + Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : Augmentation du risque hémorragique. + Bêta-bloquants sauf esmolol : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). • Déférasirox : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. • Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé ;

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
Grossesse et allaitement	-	Sans objet
Effets indésirables	<u>Effets gastro-intestinaux</u> : ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques, troubles du transit, ulcères, perforations, colite hémorragique, ulcérations digestives avec ou sans hémorragie, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée la durée de traitement prolongée et nécessitent l'arrêt immédiat du traitement. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> : - dermatologiques : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura. Rares cas d'érythème polymorphe et d'éruptions bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.	➤ Modifications du 23 août 2005 et du 30 août 2012 Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). <u>Effets gastro-intestinaux</u> : Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale melaena, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. <u>Effets cardiovasculaires</u> : Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> : - dermatologiques : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura. Rares cas d'érythème polymorphe et d'éruptions bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.

Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
-respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre-indications) - générales : malaise général avec hypotension, œdème de Quincke, choc anaphylactique, aggravation d'urticaire chronique. <u>Effet sur le système nerveux central</u> : sensations vertigineuses, rares.	- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3). - générales : malaise général avec hypotension, œdème de Quincke, choc anaphylactique. Réactions cutanées : Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens- Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées. Rares cas d'érythème polymorphe. Ont également été rapportées : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura. Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés. <u>Effet sur le système nerveux central</u> : Sensations vertigineuses, rares. Effets rénaux : - rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5), - insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4), - Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA ; des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés, - urinaires : des troubles urinaires (cystalgie, dysurie et pollakiurie), une hématurie ou une cystite peuvent survenir. Des cas graves ont été exceptionnellement rapportés lorsque le traitement a été poursuivi. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence
	<u>Autres :</u> - Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi), - rénaux : insuffisance rénale, réversible, - urinaire : des troubles urinaires (cystalgie, dysurie et pollakiurie), une hématurie ou une cystite peuvent survenir. Des cas graves ont été exceptionnellement rapportés lorsque le traitement a été poursuivi. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. <u>Modifications biologiques :</u> - exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques, - thrombocytopénie.	- <u>Autres :</u> Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4). - rénaux : insuffisance rénale, réversible, - urinaire : des troubles urinaires (cystalgie, dysurie et pollakiurie), une hématurie ou une cystite peuvent survenir. Des cas graves ont été exceptionnellement rapportés lorsque le traitement a été poursuivi. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. - <u>Modifications biologiques :</u> - exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques, - thrombocytopénie.
Surdosage	-	Sans objet
Propriétés pharmacologiques	-	Sans objet
Conditions de prescription et de délivrance	-	Sans objet