

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MEFALGIC 250 mg, gélule, Boîte de 20

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide méfénamique.....250 mg
Pour une gélule de taille 0

Excipient à effet notoire : Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (céphalées, douleurs dentaires).
- Douleurs de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Ménorragies fonctionnelles (restant inexplicées après enquête étiologique systématique).

4.2. Posologie et mode d'administration

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).

La posologie est à répartir en 3 prises.

Traitement des douleurs :

1 à 2 gélules à 250 mg par prise, 3 fois par jour, soit 750 mg à 1500 mg par jour.

La posologie doit être réduite chez le sujet âgé.

Traitement des dysménorrhées :

2 gélules à 250 mg, 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour.

Traitement des ménorragies fonctionnelles inexplicées :

La posologie est de 500 mg à 1500 mg par jour, soit 2 gélules 1 à 3 fois par jour, dès le premier jour des règles pendant 2 à 5 jours, sans toutefois dépasser 5 jours de traitement par cycle.

Mode d'administration

Voie orale.

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau, au moment des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'acide méfénamique ou de substances d'activités proches telles que les autres AINS, l'acide acétylsalicylique ;
- grossesse, à partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6) ;
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ;
- insuffisance hépato-cellulaire sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- enfant de moins de 12 ans ;
- en association au mifamurtide (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante de PONSTYL 250 mg, gélule avec d'autres AINS par voie systémique (hors acide acétylsalicylique), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. L'association de deux AINS par voie systémique peut augmenter la fréquence des ulcères et saignements gastro-intestinaux.

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 et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

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).

Effets gastro-intestinaux

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

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de 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 dérivés de type coumarine et les nouveaux anticoagulants (comme apixaban, dabigatran, rivaroxaban) les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5) de même que chez les patients consommant de l'alcool.

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant PONSYL 250 mg, gélule, le traitement doit être arrêté.

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

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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

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) pouvant être fatals. Une augmentation relative du risque semble être similaire chez tous les patients, qu'ils présentent ou non une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Toutefois, les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent avoir un risque plus élevé en termes d'incidence absolue, en raison du risque plus élevé qu'ils présentent au départ. Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide méfénamique.

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 méfénamique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfique/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).

Les médecins et les patients doivent être avertis du risque cardiovasculaire, même en l'absence de symptômes cardiovasculaires antérieurs. Les patients doivent en outre être informés des signes et symptômes de toxicité cardiaque grave et des actions à entreprendre s'ils surviennent.

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome DRESS), des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. PONSTYL 250 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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 de PONSTYL 250 mg, gélule en cas de varicelle.

Insuffisance rénale fonctionnelle

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.

Effets hépatiques

Des élévations limites d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent survenir chez certains patients recevant de l'acide méfénamique. Avec la poursuite du traitement, ces élévations peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires. Un patient présentant des symptômes et / ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou un résultat de la fonction hépatique anormal, doit être surveillé durant le traitement par l'acide méfénamique à la recherche de signes de développement d'une réaction hépatique plus sévère. Si les tests hépatiques anormaux persistent ou s'aggravent, si les signes

cliniques et les symptômes compatibles avec une maladie du foie se développent, ou si des manifestations systémiques se produisent, l'acide méfénamique doit être arrêté.

Rétention hydro-sodée

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 de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. La pression sanguine doit être surveillée étroitement à l'initiation et pendant le traitement. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

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

Précautions d'emploi

L'acide méfénamique, 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.

Le métabolisme de l'acide méfénamique au niveau du foie se fait principalement par l'intermédiaire du cytochrome P450 CYP2C9. L'acide méfénamique doit être administré avec précaution chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9, car ils sont susceptibles d'atteindre des niveaux plasmatiques anormalement élevés en raison d'une clairance métabolique réduite.

L'administration concomitante des AINS, notamment l'acide méfénamique, avec les anticoagulants oraux augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale ou non et doivent être administrés avec précaution. Les anticoagulants oraux incluent la warfarine, les dérivés de type coumarine et les nouveaux anticoagulants (comme apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Les paramètres de la coagulation et l'INR doivent être surveillés chez les patients prenant de la warfarine/des anticoagulants de type-coumarine (voir rubrique 4.5). Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'administration simultanée d'acide méfénamique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations contre-indiquées

+ Mifamurtide

Aux doses élevées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

Associations déconseillées

+ Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

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 étroite et voire biologique.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ 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'anti-inflammatoires non stéroïdien.

+ 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).

+ Nicorandil

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestives.

+ Pemetrexed chez les 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 sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

+ Diurétiques

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ 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 chez les patients ayant une fonction rénale normale

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

Surveillance biologique de la fonction rénale.
+ Tenofovir disoproxil

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

L'acide méfénamique interfère sur l'effet antiplaquettaire de l'aspirine à faibles doses, et peut donc interférer sur l'action prophylactique de l'aspirine dans le traitement des pathologies cardiovasculaires.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

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).

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses préventives)

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

+ Deferasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Autres hyperkaliémiants (aceclofenac, acide méfénamique, acide niflumique, acide tiaprofenique, alminoprofène, amiloride, azilsartan, benazepril, candesartan cilexetil, canrenoate de potassium, captopril, celecoxib, ciclosporine, cilazapril, dalteparine sodique, danaparotide sodique, desirudine, dexketoprofène trométamol, diclofenac, drospirone, enalapril, enoxaparine, eplerenone, eprosartan, etodolac, etorecoxib, fenbufène, fenoprofène, flurbiprofène, fondaparinux, fosinopril, héparine calcique, héparine sodique, héparine sodique/iodure de sodium, ibuprofène, imidapril, indométacine, irbesartan,

ketoprofene, lepirudine, lisinopril, losartan, meloxicam, moexipril, morniflumate, nabumetone, nadroparine calcique, naproxene, nimesulide, olmesartan, parecoxib, perindopril tert-butylamine, phenylbutazone, piroxicam, piroxicam-betadex, potassium, quinapril, ramipril, reviparine, rofecoxib, spirapril, spironolactone, sulindac, tacrolimus, telmisartan, tenoxicam, tinzaparine, trandolapril, triamterene, trimethoprim, valdecoxib, valsartan, zofenopril)

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Risque lié à l'hyperkaliémie :

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

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

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, 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 déjà mentionné dans ce chapeau.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Majoration du risque hémorragique.

+ Agents hypoglycémisants

Des modifications des effets des agents hypoglycémisants ont été rapportées en présence d'AINS. En conséquence, l'acide méfénamique doit être administré avec précaution chez les patients traités par des agents hypoglycémisants.

+ Médicaments mixtes adrénérgiques-sérotoninergiques

Augmentation du risque hémorragique.

+ Pentoxifylline

Majoration du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryono-foetale.

De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

· A partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à **une atteinte fonctionnelle rénale** :

o in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse foetale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

o à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale voire à une mort foetale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

A partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule

Allaitement

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

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

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, somnolence, vision trouble.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois fatals, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipations, dyspepsies, stomatites ulcéraives, douleurs abdominales, melaenas, hématémèses, exacerbations d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

L'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux est diminuée par l'absorption de l'acide méfénamique pendant les repas. L'intensité de ces effets, qui est dose-dépendante, est généralement diminuée avec une réduction posologique et éventuellement dès l'arrêt du traitement.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune ont été rapportés après l'utilisation prolongée d'acide méfénamique pendant 12 mois et plus. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.

Le début d'une crise d'asthme peut être observé chez certains sujets, en particulier ceux qui sont allergiques à l'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des cas d'insuffisance rénale avec nécrose papillaire et de néphrite tubulo-interstitielle ont été rapportés chez les patients âgés ou déshydratés.

Liste tabulée des effets indésirables

Fréquence des événements établis à partir d'études cliniques.

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont tirées de leur survenue lors des essais cliniques avec l'acide méfénamique impliquant 817 sujets (310 patients traités avec une thérapie à long terme et 507 patients traités avec une thérapie à court terme). Les effets indésirables rapportés au cours d'expérience post-commercialisation ont été assignés d'une fréquence non déterminée.

Tableau des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très Rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie			Anémie hémolytique auto-immune ; anémie aplasique ; hypoplasie médullaire ; pancytopénie ; agranulocytose ; leucopénie ; purpura thrombocytopénique ; inhibition de l'agrégation plaquettaire ; diminution de l'hématocrite *
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylactique ; œdème laryngé ; œdème de Quincke ; œdème du visage
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Rétention hydro-sodée ; augmentation des besoins en insuline chez les patients diabétiques ; hyponatrémie ; anorexie
Affections psychiatriques						Insomnie ; nervosité
Affections du système nerveux	Somnolence					Convulsions ; méningite aseptique ; céphalées ; vertiges
Affections oculaires						Vision trouble ; irritation oculaire ; perte réversible de la vision colorée
Affections de l'oreille et du labyrinthe						Otalgie
Affections cardiaques						Insuffisance cardiaque ; insuffisance cardiaque congestive ; arythmie ; douleur thoracique ; tachycardie ; palpitations
Affections vasculaires						Hypertension ; hypotension ; élévation de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Crise d'asthme ; dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ; nausée ; constipation	Diarrhée	Vomissement			Pancréatite ; perforations ou saignements gastro-intestinaux ; ulcères peptiques ; hématomèse ; mélaena ; exacerbation d'une recto-colite ou maladie de Crohn ; colite ; entérocolite ; gastrites ; flatulences ; stéatorrhée ; dyspepsie ; stomatite ulcéreuse

Tableau des effets indésirables						
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très Rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)
Affections hépatobiliaires						Syndrome hépato-rénal ; hépatite ; jaunisse cholestatique ; hépatotoxicité légère ; augmentation des transaminases ; anomalies des marqueurs hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Réactions bulleuses ; syndrome de Lyell ; syndrome de Stevens-Johnson ; dermatite exfoliative	Érythème polymorphe ; graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous au cours de la varicelle ; urticaire ; aggravation de l'urticaire chronique ; photosensibilité ; prurit ; purpura ; rash ; hyperhidrose
Affections du rein et des voies urinaires						Insuffisance rénale ; insuffisance rénale avec nécrose papillaire ; syndrome néphrotique ; néphrite tubulo-interstitielle ; glomérulite ; hématurie ; dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Oedème
Investigations						Augmentation de l'urobilinogène urinaire (faux positif)
* - Diminution de l'hématocrite chez 2-5% des patients dans les cas d'utilisation prolongée.						

Déclaration des effets indésirables suspectés

Déclaration des effets indésirables suspectés : Après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance - Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique,
- charbon activé, pour diminuer l'absorption de l'acide méfénamique et ainsi réduire les taux sériques,
- traitement symptomatique.

En raison de l'importance de la liaison de l'acide méfénamique et ses métabolites aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance.

Des cas de convulsion, d'insuffisance rénale aiguë, de coma, d'état confusionnel, de vertige et d'hallucinations ont été rapportés lors de surdosage dû à l'acide méfénamique. Le surdosage a entraîné des cas de décès.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE, ANTIRHUMASTISMAL, NON STEROIDIEN, code ATC : M01AG01.

L'acide méfénamique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, de la famille des fénamates. Il possède les propriétés suivantes :

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acide méfénamique est assez rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte en un peu plus de 2 heures.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées. Il n'y a pas d'accumulation.

Distribution

La demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures ; la diffusion se fait d'abord au foie et au rein avant d'atteindre les autres tissus ; l'acide méfénamique traverse la barrière plasmatique et peut être excrété, sous forme de traces, dans le lait maternel ; la liaison aux protéines plasmatiques est forte.

Biotransformation

L'acide méfénamique ainsi que deux métabolites inactifs (hydroxyméthylé et carboxylé) sont glycuco-conjugués dans le foie.

Le métabolisme de l'acide méfénamique au niveau du foie se fait principalement par l'intermédiaire du cytochrome P450 CYP 2C9. L'acide méfénamique doit être administré avec prudence chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents d'après des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9, car ils sont susceptibles d'atteindre des niveaux plasmatiques anormalement élevés en raison d'une clairance métabolique réduite.

Élimination

Chez l'homme, approximativement 67 % de la dose est excrétée dans l'urine, essentiellement sous forme de métabolites conjugués et faiblement (environ 6 %) sous forme d'acide méfénamique conjugué : 10 à 20 % de la dose est excrétée dans les fèces en 3 jours, sous forme de métabolite carboxylé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, gélule jaune/bleu de taille N° 0.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

PVC transparent /Aluminium

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

<Sans objet.>

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

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013892

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

12/07/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/06/2021

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C