ANSM - Mis à jour le : 16/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIFLURIL 250 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide niflumique..... 250 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : azorubine (E122).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule rouge et translucide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT à partir de 12 ans.

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique, 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 à :

- 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'arthroses,
  - des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites
- traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

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).

- Chez l'enfant à partir de 12 ans : 2 à 3 gélules par 24 heures, soit 500 à 750 mg d'acide niflumique par 24 heures.

- Chez l'adulte : la posologie usuelle est de 3 à 4 gélules par 24 heures à répartir dans la journée, soit 750 à 1000 mg d'acide niflumique par 24 heures.

Cette posologie peut être portée à 1500 mg d'acide niflumique par 24 heures dans les manifestations inflammatoires sévères.

Mode d'administration

Voie orale.
Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.
Les gélules doivent être prises au cours d'un 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 déclenchés par la prise d'acide niflumique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique ;

- 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 hépatocellulaire sévère ;

- insuffisance rénale sévère ;

- insuffisance cardiaque sévère ;

- en association avec le mifamurtide (voir rubrique 4.5) ;
- enfant de moins de 12 ans.
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
NIFLURIL 250 mg, gélule expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
NIFLURIL 250 mg, gélule expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
NIFLURIL 250 mg, gélule est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), NIFLURIL 250 mg, gélule ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante de NIFLURIL 250 mg, gélule 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 » « Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » et « Insuffisance rénale fonctionnelle » 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-inflammatoires non stéroïdiens 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 ci-dessous). Les fonctions rénales, hépatiques et cardiaques doivent être étroitement surveillées.

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 faibles doses 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), les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique, les héparines, le nicorandil, le cobimétinib, le déférasirox et les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NIFLURIL 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). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide niflumique.

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 niflumique 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).

La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement.

Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et des mesures à prendre s'ils se produisent.

Il faut être prudent avec l'utilisation de NIFLURIL, 250 mg, gélule, chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant 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, NIFLURIL 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 NIFLURIL 250 mg, gélule en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

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, pemetrexed, ciclosporine, tacrolimus, ténofovir disoproxil (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 augmentations asymptomatiques des valeurs des tests de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale, avec ou sans effets indésirables graves hépatiques, peuvent survenir chez un pourcentage réduit de patients sous traitement par des AINS.

Les patients prenant NIFLURIL 250 mg, gélule, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par NIFLURIL 250 mg, gélule, doit être interrompu.

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. 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 hyperkaliémants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Précautions d'emploi

L'acide niflumique, 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.

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé. En effet,

- l'acide niflumique pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,

- l'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (azorubine E 122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

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

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 hyperkaliémiants, 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 triméthoprime.

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 mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, 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 niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Association contre-indiquée

+ **Mifamurtide**

Aux doses élevées d’AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

Associations déconseillées

+**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 gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.

+**Héparines (doses curatives et/ou sujet âgé)**

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

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'anti-inflammatoire non stéroïdien.

+**Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/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 digestif.

+**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 sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+**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 secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. 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.

+**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, 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 secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. 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/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 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 par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+**Antiagrégants plaquettaires**

Augmentation du risque hémorragique, notamment gastro-intestinal.

+**Bêta-bloquants (sauf esmolol) (y compris collyres)**

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

+**Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+**Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)**

Augmentation du risque d’ulcération et d’hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ **Héparines (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

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

Majoration du risque hémorragique.

+ **Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques**

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de **NIFLURIL 250 mg, gélule**, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, **NIFLURIL 250 mg, gélule ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par NIFLURIL 250 mg, gélule doit être interrompu.

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

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- 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.

Allaitement

Les A.I.N.S. 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 et de somnolence.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

- 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 estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rarement, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

- Dermatologiques : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura et érythèmes.

- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Générales : choc anaphylactique, angiœdèmes.

Affections du système nerveux

Rares sensations vertigineuses.

Affections cardiaques et affections vasculaires

Rarement ont été rapportés : tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, malaise général avec hypotension.

Insuffisance cardiaque, hypertension et œdème ont aussi 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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

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 ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite 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.

Affections hépatobiliaires

Rarement, anomalies des tests hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Possibilité rare de photosensibilisation.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.

Affections du rein et des voies urinaires

Néphrites interstitielles, insuffisance rénale aiguë, syndromes néphrotiques rares.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes d'intoxication

La symptomatologie des intoxications aiguës par l'acide niflumique est habituellement bénigne.

Ce sont les signes d'irritation digestive qui sont les plus fréquemment observés. Les autres troubles observés se traduisent par une somnolence (5 pour cent des cas), des céphalées.

Chez un sujet qui avait absorbé 7,5 g d'acide niflumique, est survenue une glomérulonéphrite aiguë, réversible sans séquelle.

A des taux de toxicité plus élevés, un BUN élevé, des tests de créatinine et de fonction hépatique, une augmentation du temps prothrombine, une thrombocytopénie, une bradycardie ou une hypotension peuvent survenir. Une somnolence aiguë est souvent associée à une acidose métabolique.

Une toxicité sévère induite par une prise massive est caractérisée par une insuffisance rénale, une acidose métabolique et des symptômes neurologiques dont des attaques, une somnolence évoluant vers le coma et des troubles de la vision et de l'audition. Une hémorragie digestive est rarement associée au surdosage aigu.

Les symptômes légers d'un surdosage d'AINS sont habituellement auto-limitants. Des contrôles de la formule de numération sanguine, des électrolytes sériques, des fonctions hépatiques et rénales et du temps de coagulation sont nécessaires chez les patients présentant les symptômes ou en cas d'ingestion importante connue. Des contrôles de l'acidose métabolique dans les gaz du sang artériels sont effectués chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou en cas d'ingestion importante connue. La corrélation entre les taux plasmatiques des AINS et les signes cliniques de toxicité est mauvaise. Si la possibilité d'une ingestion concomitante, ou en association, d'un produit ne peut pas être exclue, les taux plasmatiques du paracétamol, des salicylés et des opioïdes sont contrôlés selon les besoins.

Le traitement des patients présentant des symptômes est principalement un traitement de soutien et comporte l'administration de charbon activé dans l'heure suivant l'ingestion et un traitement liquide pour restaurer l'état hydro-électrique. Pour des toxicités plus avancées, un traitement spécifique aux symptômes, tel le bicarbonate de sodium par voie I.V. pour une

acidose métabolique persistante, d'anticonvulsifs, un soutien respiratoire et cardiovasculaire, d'antiémétiques et d'antiacides est initié selon les besoins individuels des patients.

Conduite à tenir

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé, pour diminuer l'absorption de l'acide niflumique et ainsi réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFLAMMATOIRES ANTIRHUMATISMAUX NON STÉROIDIENS, code ATC : M01AX02.

Mécanisme d'action

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

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'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

L'acide niflumique est rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ. La biodisponibilité est légèrement réduite si la prise du médicament a lieu pendant le repas ;
Son absorption n'est pas modifiée par l'association à un agent anti-acide, seul un retard à l'absorption a été observé avec une baisse significative du Cmax.

Distribution

La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 4 à 6 heures ;
Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide niflumique représentent environ 1 pour cent des concentrations plasmatiques ;

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 pour cent.

Biotransformation

L'acide niflumique se transforme essentiellement en deux métabolites : acide 5-hydroxyniflumique et acide 4-hydroxyniflumique. Ces métabolites sont inactifs.

Élimination

Si la voie dominante d'élimination de l'acide niflumique et de ses métabolites sous forme libre ou glycuro et sulfuroconjuguée est urinaire, l'excrétion fécale intervient également pour une part non négligeable (30 pour cent environ) ;

Il n'y a pas d'accumulation après administrations répétées.

Variations physiopathologiques :

L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide niflumique ;

La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été étudiée, ni la variation des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine et azorubine (E 122).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

UPSA SAS

3, RUE JOSEPH MONIER

92500 RUEIL-MALMAISON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 341 515-0 ou 34009 341 515 0 7 : 20 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium)
- 307 287-9 ou 34009 307 287 9 6 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium)
- 341 516-7 ou 34009 341 516 7 5 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium)
- 559 723-8 ou 34009 559 723 8 9 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II