ANSM - Mis à jour le : 24/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PONSTYL 250 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide méfénamique..... 250 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule opaque, composée d'une tête bleu turquoise et d'un corps ivoire, portant tous deux l'inscription « PARKE DAVIS » imprimée en noir.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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 ;
- 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),
- 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

PONSTYL 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

PONSTYL 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).

PONSTYL 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), PONSTYL 250 mg, gélule ne doit être prescrit qu’en cas de nécessité absolue.

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 oraux (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 PONSTYL 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'évènements 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 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).

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, une nécrolyse épidermique toxique et une éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (GBFDE) 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.

Des cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) ont été rapportés avec l'acide méfénamique.

L'acide méfénamique ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant des antécédents d'EPF lié à l'acide méfénamique. Une réactivité croisée potentielle pourrait survenir avec d'autres AINS.

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 hyperkaliémiants (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 oraux (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 lapp 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 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.

+ 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.

+ 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.

+ 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) (y compris collyres)

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 mefenamique, acide niflumique, acide tiaprofenique, alminoprofene, amiloride, azilsartan, benazepril, candesartan cilexetil, canrenoate de potassium, captopril, celecoxib, ciclosporine, cilazapril, dalteparine

sodique, danaparoide sodique, desirudine, dexketoprofene trometamol, diclofenac, drospirenone, enalapril, enoxaparine, eplerenone, eprosartan, etodolac, etorecoxib, fenbufene, fenoprofene, flurbiprofene, fondaparinux, fosinopril, heparine calcique, heparine sodique, heparine sodique/iodure de sodium, ibuprofene, imidapril, indometacine, 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, trimethoprime, 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 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 mis en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaitre les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le trimethoprime, 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 hypoglycémiants

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

+ 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 PONSTYL 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, **PONSTYL 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 PONSTYL 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 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 ulcératives, douleurs abdominales, melaenas, hématémèses, exacerbations d'une recto-colite 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, le syndrome de Lyell) ont été observées et des cas à une fréquence indéterminée d'éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (GBFDE) ont été observés.

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**	**Fréque indétermi peut être sur la bas donné disponi**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie			Anémie hémolytique immune ; a aplasique ; hypoplasie médullaire ; pancytopén agranulocyt leucopénie purpura thr cytopénique inhibition de l'agrégation plaquettaire diminution d l’hématocrit
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylacti œdème lary œdème de ; œdème du
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Rétention h sodée ; augmentati besoins en chez les pa diabétiques hyponatrém anorexie
Affections psychiatriques						Insomnie ; nervosité
Affections du système nerveux	Somnolence					Convulsions méningite aseptique ; céphalées ; vertiges
Affections oculaires						Vision troub irritation ocu perte révers la vision col
Affections de l’oreille et du labyrinthe						Otalgie

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	Fréque indéterm peut être sur la ba donne disponi
Affections cardiaques						Insuffisance cardiaque ; insuffisance cardiaque congestive arythmie ; d thoracique ; tachycardie palpitations
Affections vasculaires						Hypertensio hypotension élévation de pression art
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Crise d'asth dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ; nausée ; constipation	Diarrhée	Vomissement			Pancréatite perforations saignement gastro-intes ulcères pep hématémès mélaena ; exacerbatio recto-colite maladie de colite ; enté ; gastrites ; flatulences stéatorrhée dyspepsie ; stomatite ul
Affections hépatobiliaires						Syndrome h rénal ; hépa jaunisse cholestatiqu hépatotoxic légère ; augmentati transaminas anomalies d marqueurs hépatiques

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	Fréque indéterm peut être sur la ba donne disponi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Réactions bulleuses ; syndrome de Lyell ; syndrome de Stevens-Johnson ; dermatite exfoliative	Érythème polymorphe graves complicatio infectieuses peau et des mous au co la varicelle urticaire ; aggravation l'urticaire ch ; photosens prurit ; purp rash ; hype ; éruption médicamen bulleuse fix généralisée (GBFDE) ; érythème p fixe (voir rul 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires						Insuffisance ; insuffisanc rénale avec nécrose pa syndrome néphrotique néphrite tub interstitielle glomérulite hématurie ;
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Oedème
Investigations						Augmentati l'urobilinogè urinaire (fau positif)

* - Diminution de l'hématocrite chez 2-5% des patients dans les cas d'utilisation prolongée.

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

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

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

En cas de surdosage à un AINS, le patient doit être pris en charge pour des soins symptomatiques et d'appoint. Il n'existe pas d'antidote spécifique. À la suite d'un surdosage aigu, le vomissement et/ou le lavage gastrique et/ou le charbon activé peuvent être envisagés en fonction de la quantité ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion. Les fonctions vitales doivent être surveillées et bien suivies. 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.

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 glycuro-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, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), encre d'impression noire 10A1.

Composition de l’encre d’impression noire 10A1 : gomme laque 45 %, oxyde de fer noir (E172), alcool N-butylique, propylène glycol, alcool isopropylique, eau purifiée, éthanol déshydraté, hydroxyde d’ammonium 28 %.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium) ; boîte de 2.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- 34009 308 524 4 6 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium) ; boîte de 2.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II