HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 octobre 2017

acide méfénamique

PONSTYL 250 mg, gélule
B/20 (CIP : 34009 308 524 4 6)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	M01AG01 (Anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**« 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). »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date Initiale (Procédure Nationale) : 29/11/1996 Rectificatifs du 08/01/2013 et 12/04/2017
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II
Classification ATC	2017 M Système musculo-squelettique M01 Médicaments anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux M01A Médicaments anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux non stéroïdiens M01AG Fénamates M01AG01 acide méfénamique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/09/2013, la Commission a considéré que le SMR de PONSTYL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

◗ Le laboratoire n'a fourni pas fourni de nouvelle donnée de tolérance.

◗ D'après une étude des centres antipoison britanniques[1] concernant la toxicité des AINS sur le système nerveux central en cas de surdosage (convulsions, altération du niveau de conscience, agitation, agressivité, confusion ou désorientation), les patients exposés à un surdosage d'acide méfénamique ont eu un risque de toxicité plus élevé qu'avec l'ensemble des trois autres AINS (ibuprofène, diclofénac et naproxène) (OR : 7,8 ; IC 95 % [5.7, 10.6]), en particulier pour les convulsions (OR : 81,5 ; IC 95 % [27,8, 238,8]).
Ces effets indésirables neurologiques en cas de surdosage ont été pris en compte dans la dernière version du RCP. Il n'y a pas eu d'action complémentaire entreprise en pharmacovigilance concernant ces événements indésirables, en dehors de la poursuite de la surveillance de cette spécialité.

◗ Comme les autres AINS, afin de limiter les effets indésirables[2,3], PONSTYL doit être prescrit à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible et en cas de grossesse[4] ne doit jamais être prescrit au-delà de 24 semaines d'aménorrhée.

◗ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe). Elles ont concerné les paragraphes « Contre-indications » « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Fertilité, grossesse et allaitement » « Effets indésirables » « Surdosage » « Propriétés pharmacocinétiques ».

◗ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), PONSTYL a fait l'objet de 105 570 prescriptions. PONSTYL a été majoritairement prescrit dans les dysménorrhées (70% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les douleurs d'intensité légère à modérée, douleurs de l'appareil locomoteur, dysménorrhées, ménorragies fonctionnelles et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte[5,6].

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/09/2013, la place de PONSTYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

[1] Kamour A *et al.* Central nervous system toxicity of mefenamic acid overdose compared with other NSAIDs:an analysis of cases reported to the United Kingdom National Poisons Information Service. Br j Clin Pharmacol 2017 ; 4 :855-862.
[2] ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – mise à jour juillet 2013
[3] EMA. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk EMA/653433/2012. 18 October 2012
[4] ANSM. Questions/Réponses à l'attention des professionnels de santé. Rappel : Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6ème mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée). Janvier 2017
[5] ANSM – SFR – SFETD. Mise au point. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses - Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/paracétamol/caféine – actualisation 2011
[6] Matteson K. A. Non-surgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review and practice guidelines - Obstet Gynecol 2013 ;3 : 632–643

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18/09/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ Les symptômes susceptibles d'être traités par PONSTYL peuvent altérer la qualité de vie sur des périodes plus ou moins longues.
◗ Son rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
◗ PONSTYL entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
◗ PONSTYL est un médicament de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PONSTYL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

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

◗ **Conditionnement**
Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE PONSTYL

RCP du 8 janvier 2013	RCP du 12 avril 2017
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants: ~~au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6);~~ antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'acide méfénamique ou de substances d'activité proches telles que autres AINS, acide acétylsalicylique; ~~antécédent d'allergie à l'un des excipients de la gélule;~~ 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 objectives); insuffisance hépato-cellulaire sévère; insuffisance cardiaque sévère; insuffisance rénale sévère; enfant de moins de 12 ans.	**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'activité proches telles que les autres AINS, l'acide acétylsalicylique; au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (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.
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, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation	**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 cérébrovasculaires" 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 gastrointestinale 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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant PONSTYL 250 mg, gélule, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance	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 gastrointestinal (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 nouveauxanticoagulants (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). 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).	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	***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'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.	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'oedème 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). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide méfénamique.	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). 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.	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).	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	***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).	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. PONSTYL 250 mg, gélule devra être arrêté	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. ***Rétention hydro-sodée*** Rétention hydro-sodée avec possibilité d'oedèmes, 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 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	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. ***Rétention hydro-sodée*** Rétention hydro-sodée avec possibilité d'oedèmes, 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

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. 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).	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 anticoagulant 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 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 ~~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 inhibiteurs 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 oeuvre les précautions recommandées.~~ ~~Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions~~	**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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 favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.~~ L'administration simultanée d'acide méfénamique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade : **Associations déconseillées** **+ Autres ~~AINS~~** 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 ~~(inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).~~ Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique ~~étroite~~. **+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)** Augmentation du risque hémorragique ~~(inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).~~ Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. 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'AINS~~. **+ 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 ~~en général~~). **+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée,**	L'administration simultanée d'acide méfénamique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade : **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 antiinflammatoires 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). **+ Pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à**

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. **+ Diurétiques, ~~inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II~~** Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices ~~par les AINS~~). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. ~~S~~surveiller la fonction rénale en début de traitement. **+ Méthotrexate, utilisé à ~~des~~ doses inférieures à 20 mg~~/~~semaine** Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires) ~~en général~~. 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~~)~~**	**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. **+ 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.	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'antiinflammatoire 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.	**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 ~~en traitement substitutif~~) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). **+ Anti-agrégants plaquettaires ~~et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)~~** Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). **+ Héparines non fractionnées ~~ou~~ de bas poids moléculaires (à doses préventives)** Augmentation du risque hémorragique. **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)** Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les ~~AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).~~ **+ Deferasirox** Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	**+ 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 antiinflammatoires 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 oeuvre 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. **+ Pentoxifylline** Majoration du risque hémorragique.
4.6. Grossesse et allaitement	**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse Aspect malformatif: 1er trimestre Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Aspect foetotoxique et néonatal: 2ème et 3ème trimestre Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestre expose 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). un risque d'atteinte cardiopulmonaire: Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale voire 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. un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant. En conséquence: Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation de Ponstyl 250 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.	**Grossesse** L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse. Les données d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané après l'utilisation d'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines augmentait la perte pré ou post implantatoire de l'embryon. Aspect malformatif: 1er trimestre Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Aspect foetotoxique et néonatal: 2ème et 3ème trimestre Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestre expose 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). un risque d'atteinte cardiopulmonaire: Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale voire 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. un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant. En conséquence: Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation de Ponstyl 250 mg ne doit

Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse foetale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée. Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale 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 A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.	être envisagée que si nécessaire. Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse foetale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée. Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contreindiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule. Les femmes sous traitement par l'acide méfénamique doivent consulter leur médecin si elles envisagent une grossesse. **Allaitement** Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. **Fertilité** Sur la base du mécanisme d'action des AINS, l'utilisation de ces derniers peut retarder ou empêcher la rupture du follicule ovarien, ce qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet de test pour diagnostiquer une stérilité, l'arrêt d'un traitement par AINS, dont l'acide méfénamique, doit être pris en considération.
4.8. Effets indésirables **…** **Affections des reins et des voies urinaires** Une insuffisance rénale avec nécrose papillaire a été rapportée chez des patients âgés et déshydratés. Occasionnellement, hématurie et dysurie. Les AINS, acide méfénamique inclus, peuvent entrainer, rarement, des néphrites interstitielles, des glomérulites, des syndromes néphrotiques. ….	**4.8. Effets indésirables** **…** **Affections des reins et des voies urinaires** Une insuffisance rénale avec nécrose papillaire et néphrite tubulo-interstitielle a été rapportée chez des patients âgés et déshydratés. Occasionnellement, hématurie et dysurie. Les AINS, acide méfénamique inclus, peuvent entrainer, rarement, des néphrites interstitielles, des glomérulites, des syndromes néphrotiques. **….** **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 :

	www.ansm.sante.fr.
4.9. Surdosage Transfert immédiat en milieu hospitalier. Evacuation 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.	**4.9. Surdosage** Transfert immédiat en milieu hospitalier. Evacuation 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 aigüe, 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
5.1. Propriétés pharmacodynamiques **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.	**5.1. 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. ~~**Métabolisme**~~	**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.

L'acide méfénamique ainsi que deux métabolites inactifs (hydroxyméthylé et carboxylé) sont glycuro-conjugués dans le foie. ~~**Excrétion**~~ 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 fécès en 3 jours, sous forme de métabolite carboxylé.	**Biotransformation** L'acide méfénamique ainsi que deux métabolites inactifs (hydroxyméthylé et carboxylé) sont glycuroconjugués 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. **Elimination** 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 fécès en 3 jours, sous forme de métabolite carboxylé.
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.	**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.