

### ANNEXE III

#### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant du nimésulide.**

**Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.**

**Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**NIMÉSULIDE COMPRIMÉS, COMPRIMÉS POUR SOLUTION BUVABLE, COMPRIMÉS  
EFFERVESCENTS, COMPRIMÉS ENROBÉS, CAPSULES, GÉLULES À 100 MG  
NIMÉSULIDE GRANULÉS OU POUDRE 50/100MG POUR SUSPENSION BUVABLE  
NMESULIDE 1%, 2% OU 5% SUSPENSION BUVABLE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<DÉNOMINATION COMMERCIALE>

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé, comprimé pour solution buvable, comprimé effervescent, comprimé enrobé, capsule, gélule contient 100 mg de nimésulide.

Chaque sachet contient 50 ou 100 mg de nimésulide.

Suspension buvable contenant 10mg, 20mg ou 50mg par ml.

Pour les excipients, voir 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé, comprimé pour solution buvable, comprimé effervescent, comprimé enrobé, capsule, gélule : <Spécifique à la société>.

Granulé ou poudre pour suspension buvable : <Spécifique à la société>.

Capsule, gélule : <Spécifique à la société>.

Suspension buvable : <Spécifique à la société>.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs aiguës

Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse

Dysménorrhée primaire.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La durée d'administration de <médicaments contenant du nimésulide> devra être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques.

#### Adultes

Comprimés, comprimés pour solution buvable, comprimés effervescents, comprimés enrobés, capsules, gélules dosés à 100 mg, sachets de granulés ou poudre (50 et 100 mg), 1%, 2% et 5% suspension buvable ; 100 mg deux fois par jour, après les repas.

Sujets âgés : il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2);

Enfants (moins de 12 ans) : <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez ces patients (voir également paragraphe 4.3).

Adolescents (12 à 18 ans) : sur la base du profil pharmacocinétique du nimésulide chez l'adulte et de ses propriétés pharmacodynamiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisants rénaux : sur la base des propriétés pharmacocinétiques du nimésulide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine:

30 – 80 ml/min). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi paragraphes 4.3 et 5.2).

Insuffisants hépatiques : <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques (voir paragraphe 5.2).

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au nimésulide ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, rhinite, urticaire, par exemple) à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Antécédents de réactions hépatotoxiques au nimésulide.
- Ulcère gastro-duodéal évolutif, antécédents d'ulcère récurrent ou d'hémorragies gastro-intestinales, de saignements vasculaires cérébraux ou d'autres saignements en cours ou de troubles hémorragiques.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique.
- Enfants de moins de 12 ans.
- 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et allaitement (voir paragraphes 4.6 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

L'apparition d'effets indésirables peut être réduite en utilisant <médicaments contenant du nimésulide> pendant la durée la plus courte possible.

En l'absence de bénéfice apparent, le traitement doit être interrompu.

Dans de rares cas, <médicaments contenant du nimésulide> a été associé à des réactions hépatiques graves, incluant de très rares cas dont l'issue a été fatale (voir également paragraphe 4.8).

Chez les patients recevant <médicaments contenant du nimésulide> et présentant des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, coloration foncée des urines) ou des anomalies du bilan biologique hépatique, le traitement doit être interrompu.

Pour ces patients, l'administration de nimésulide sera à proscrire.

Des lésions hépatiques, réversibles dans la plupart des cas, ont été rapportées à la suite d'une courte exposition au produit.

L'administration concomitante de produits hépatotoxiques et l'abus d'alcool doivent être évités lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, car ils sont susceptibles de majorer le risque de réactions hépatiques.

Lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, il doit être conseillé aux patients de d'éviter la prise d'autres analgésiques. L'utilisation concomitante d'autres AINS est déconseillée.

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcérations/perforations sont susceptibles de survenir à n'importe quel moment au cours du traitement, avec ou sans signes d'alerte, que les patients aient eu, ou non, des antécédents de troubles gastro-intestinaux. En cas de survenue d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcère, il faut interrompre immédiatement l'administration de nimésulide. Le nimésulide devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles digestifs, notamment des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie gastro-intestinale, de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque, la prudence est de rigueur car l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut entraîner une altération de la fonction rénale. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu (voir également paragraphe 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, en particulier les hémorragies et perforations gastro-intestinales, l'insuffisance rénale, cardiaque et hépatique. Une surveillance clinique appropriée s'impose donc chez ce type de patients.

Le nimésulide étant susceptible d'interférer avec les fonctions plaquettaires, il doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de diathèse hémorragique (voir également paragraphe 4.3). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas un substitut de l'acide acétylsalicylique dans le traitement préventif des accidents cardiovasculaires.

Les AINS peuvent masquer la fièvre, symptôme d'une infection bactérienne sous-jacente.

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes souhaitant concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le <médicaments contenant du nimésulide> doit être envisagé (voir paragraphe 4.6).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Interactions pharmacodynamiques

Chez les patients traités par warfarine ou tout autre anticoagulant de même type ou par l'acide acétylsalicylique, le traitement par <médicaments contenant du nimésulide> peut majorer le risque de complications hémorragiques. Cette association n'est donc pas recommandée (voir également paragraphe 4.4) et est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles sévères de la coagulation (voir également paragraphe 4.3). Si cette association ne peut être évitée, l'activité anticoagulante devra être étroitement surveillée.

##### Interactions pharmacodynamiques/pharmacocinétiques avec les diurétiques

Chez les sujets sains, le nimésulide diminue transitoirement les effets du furosémide sur l'excrétion sodique et, dans une moindre mesure, l'excrétion potassique. Le nimésulide diminue la réponse diurétique. L'administration concomitante de nimésulide et de furosémide entraîne une diminution (d'environ 20%) de la surface sous la courbe et de l'excrétion cumulée du furosémide, sans toutefois affecter sa clairance rénale.

La co-administration de furosémide et de <médicaments contenant du nimésulide> doit se faire avec prudence chez les insuffisants rénaux et cardiaques, comme indiqué au paragraphe 4.4.

##### Interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent la clairance du lithium, entraînant une élévation de la lithémie et une majoration des effets toxiques du lithium. Chez un patient traité par le lithium, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> impose une surveillance étroite de la lithémie.

Des interactions pharmacocinétiques potentielles avec le glibenclamide, la théophylline, la warfarine, la digoxine, la cimétidine et une spécialité à visée anti-acide (association d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ont également fait l'objet d'études in vivo. Aucune interaction cliniquement significative n'a été enregistrée.

Le nimésulide inhibe l'isoenzyme CYP2C9. L'administration concomitante de <médicaments contenant du nimésulide> et de substrats de cette enzyme peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Une attention particulière est requise en cas d'administration de nimésulide 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, la concentration plasmatique de ce dernier pouvant en effet augmenter, avec pour conséquence une majoration de la toxicité de ce médicament.

En raison de leur effet sur les prostaglandines rénales, les inhibiteurs de la cyclooxygénase, tels que le nimésulide, peuvent augmenter la néphrotoxicité des ciclosporines.

#### Effets d'autres médicaments sur le nimésulide

Des études in vitro ont montré un déplacement du nimésulide de ses sites de liaison sous l'action du tolbutamide, de l'acide salicylique et de l'acide valproïque. Néanmoins, en dépit d'un éventuel effet sur les concentrations plasmatiques, ces interactions ne sont pas cliniquement significatives.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir 4.3).

Comme tout AINS, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir (voir paragraphe 4.4).

Comme tout AINS, connu pour inhiber la synthèse des prostaglandines, le nimésulide peut entraîner les phénomènes suivants : fermeture prématurée du canal artériel, hypertension pulmonaire, oligurie, oligoamnios, majoration du risque hémorragique, atonie utérine et oedème périphérique. Des rapports isolés ont fait état de cas d'insuffisance rénale chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris du nimésulide lors des dernières étapes de leur grossesse.

De plus, des études menées chez le lapin ont montré une toxicité atypique sur la reproduction (voir paragraphe 5.3) et aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez le sujet humain est donc inconnu et la prescription de ce médicament au cours des deux premiers trimestres de la grossesse n'est pas recommandée.

#### **Allaitement**

Il n'existe aucune donnée sur le passage du nimésulide dans le lait maternel . <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir paragraphes 4.3 et 5.3).

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

L'effet de <médicaments contenant du nimésulide> sur l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines n'a pas été évalué. Toutefois, les patients présentant une sensation d'ébriété, de vertige ou de somnolence après avoir pris <médicaments contenant du nimésulide> devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie sur la base des rapports des études cliniques contrôlées\* (environ 7800 patients) et des études de pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets sont classés comme suit : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100 et < 1/10), peu fréquents (> 1/1000 et < 1/100), rares (> 1/10000 et < 1/1000), très rares (< 1/10000), y compris les cas isolés.

<i>Troubles sanguins</i>	Rares	Anémie* Éosinophilie*
	Très rares	Thrombocytopénie Pancytopénie Purpura
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Rares	Hypersensibilité*
	Très rares	Anaphylaxie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rares	Hyperkaliémie*
<i>Troubles psychiatriques</i>	Rares	Anxiété* Nervosité* Cauchemars*
<i>Troubles du système nerveux</i>	Peu fréquents	Vertige*
	Très rares	Céphalées Somnolence Encéphalopathie (syndrome de Reye)
<i>Troubles oculaires</i>	Rares	Troubles de la vision*
	Très rares	Troubles visuels
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>	Très rares	Vertiges
<i>Troubles cardiaques</i>	Rares	Tachycardie*
<i>Troubles vasculaires</i>	Peu fréquents	Hypertension artérielle*
	Rares	Hémorragies* Labilité tensionnelle* Bouffées de chaleur*
<i>Troubles respiratoires</i>	Peu fréquents	Dyspnée*
	Très rares	Asthme Bronchospasme
<i>Troubles gastrointestinaux</i>	Fréquents	Diarrhées* Nausées* Vomissements*
	Peu fréquents	Constipation* Flatulence* Gastrite*
	Très rares	Douleurs abdominales Dyspepsie Stomatite Melæna (ou méléna) Hémorragie gastro-intestinale Ulcère duodénal et perforation duodénale Ulcère et perforation gastriques
<i>Troubles hépato-biliaires (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")</i>	Très rares	Hépatite Hépatite fulminante (y compris cas à issue fatale) Ictère Choléstase

<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	Peu fréquents	Prurit* Éruption* Hypersudation*
	Rares	Érythème* Dermatite*
	Très rares	Urticaire Oedème angioneurotique Oedème du visage Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell (Nécrose épidermique toxique)
<i>Troubles rénaux et des voies urinaires</i>	Rares	Dysurie* Hématurie* Rétention urinaire*
	Très rares	Insuffisance rénale Oligurie Néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux</i>	Peu fréquents	Oedèmes*
	Rares	Malaise* Asthénie*
	Très rares	Hypothermie
<i>Troubles biologiques</i>	Fréquents	Élévation des enzymes hépatiques*

\* fréquence basée sur les études cliniques

## 4.9 Surdosage

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement aux phénomènes suivants : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, qui disparaissent usuellement avec un traitement symptomatique. Une hémorragie digestive peut survenir. De rares cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire et de coma ont été signalés. Des réactions anaphylactiques ont été décrites après la prise de doses thérapeutiques d'AINS, et peuvent également survenir à la suite d'un surdosage.

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique adapté. Il n'existe aucun antidote spécifique. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination du nimésulide par hémodialyse, mais il est peu probable que cette méthode soit utile en cas de surdosage en raison d'une forte fixation du nimésulide aux protéines plasmatiques (97,5%). Des vomissements provoqués et/ou du charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte) et/ou un laxatif osmotique peuvent être indiqués si le patient présentant des symptômes est vu dans les quatre heures suivant l'ingestion ou en cas de surdosage massif. La diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse et l'hémoperfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique :  
Code ATC : M01AX17



Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Ces propriétés sont liées à l'inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le nimésulide est bien absorbé après administration orale. Chez l'adulte, la concentration plasmatique atteint une valeur maximale de 3 – 4 mg/L deux à trois heures après une dose unique de 100 mg de nimésulide. Surface sous la courbe, AUC= 20 – 35 mg h/L. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces valeurs et celle déterminées après l'administration de 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours.

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques peut s'élever à 97,5%.

Le nimésulide subit un métabolisme hépatique intensif par de nombreuses voies, dont celle des isoenzymes 2C9 du système du cytochrome P450 (CYP). De ce fait, des interactions potentielles avec des médicaments également métabolisés par les CYP2C9 ne peuvent être exclues (voir paragraphe 4.5). Le métabolite principal est le dérivé para-hydroxy, qui est également pharmacologiquement actif. Le délai d'apparition de ce métabolite dans la circulation est court (environ 0,8 heure), mais sa constante de formation n'est pas élevée et est considérablement plus basse que la constante d'absorption du nimésulide. L'hydroxynimésulide est le seul métabolite détecté dans le plasma, et est presque totalement conjugué. La demi-vie est de 3,2 à 6 heures.

Le nimésulide est principalement excrété par voie urinaire (environ 50% de la dose administrée)

L'excrétion du composé inchangé n'est que de 1 à 3%. L'hydroxynimésulide, le principal métabolite, est uniquement détecté sous forme de glucuronate. Environ 29% de la dose métabolisée sont excrétés par voie fécale.

Le profil pharmacocinétique du nimésulide n'a pas varié chez des sujets âgés après administrations uniques et répétées.

Lors d'une étude d'administration aiguë ayant comparé des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 – 80 ml/min) à des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales du nimésulide et de son métabolite n'ont pas différé entre les deux groupes. La surface sous la courbe (AUC) et la demi-vie ont été plus élevées de 50% chez les insuffisants rénaux, mais sont demeurées dans les limites des valeurs cinétiques observées chez les volontaires sains. Des administrations répétées n'ont pas induit d'accumulation.

Le nimésulide est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique (voir paragraphe 4.3).

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques (études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérigène) n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme. Dans les études par administration répétée, le nimésulide a montré une toxicité gastro-intestinale, rénale et hépatique.

Dans les études de toxicité de la reproduction et pour des doses non materno-toxiques, des effets embryotoxiques et tératogènes (malformations du squelette, dilatation des ventricules cérébraux) ont été observés, chez le lapin mais pas chez le rat. Chez le rat, une augmentation de la mortalité dans la descendance a été observée au début de la période post-natale, et le nimésulide a montré des effets indésirables sur la fertilité.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

**6.2 Incompatibilités**

**6.3 Durée de conservation**

**6.4 Précautions particulières de conservation**

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

**6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

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

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**  
**NIMÉSULIDE- $\beta$ -CYCLODEXTRINE COMPRIMÉS À 400 MG**  
**NIMÉSULIDE- $\beta$ -CYCLODEXTRINE GRANULÉS À 400 MG POUR SUSPENSION BUVABLE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

<DÉNOMINATION COMMERCIALE>

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque sachet ou comprimé contient 400 mg de nimésulide- $\beta$ -cyclodextrine, soit 100 mg de nimésulide.

Pour les excipients, voir 6.1

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé : <Spécifique à la société>.Granulés pour suspension buvable : <Spécifique à la société>.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des douleurs aiguës  
Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse  
Dysménorrhées primaires.

**4.2 Posologie et mode d'administration**

La durée d'administration de <médicaments contenant du nimésulide> devra être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques.

Adultes

Sachets de granulés et comprimés dosés à 400 mg de nimésulide- $\beta$ -cyclodextrine : (= 100mg nimésulide) deux fois par jour, après les repas.

Sujets âgés : il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2);

Enfants (moins de 12 ans) : <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez ces patients (voir également paragraphe 4.3).

Adolescents (12 à 18 ans) : sur la base du profil pharmacocinétique du nimésulide chez l'adulte et de ses propriétés pharmacodynamiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisants rénaux : sur la base des propriétés pharmacocinétiques du nimésulide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine: 30 – 80 ml/min). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi paragraphes 4.3 et 5.2).

Insuffisants hépatiques : Les <médicaments contenant du nimésulide> sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques (voir paragraphe 5.2).

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au nimésulide ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, rhinite, urticaire, par exemple) à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Antécédents de réactions hépatotoxiques au nimésulide.
- Ulcère gastro-duodénal évolutif, antécédents d'ulcère récurrent ou d'hémorragies gastro-intestinales, de saignements vasculaires cérébraux ou d'autres saignements en cours ou de troubles hémorragiques.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique.
- Enfants de moins de 12 ans.
- 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et allaitement (voir paragraphes 4.6 et 5.3).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'apparition d'effets indésirables peut être réduite en utilisant <médicaments contenant du nimésulide> pendant la durée la plus courte possible.

En l'absence de bénéfice apparent, le traitement doit être interrompu.

Dans de rares cas, <médicaments contenant du nimésulide> a été associé à des réactions hépatiques graves, incluant de très rares cas dont l'issue a été fatale (voir également paragraphe 4.8). Chez les patients recevant <médicaments contenant du nimésulide> et présentant des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, coloration foncée des urines) ou des anomalies du bilan biologique hépatique, le traitement doit être interrompu.

Pour ces patients, l'administration de nimésulide sera à proscrire.

Des lésions hépatiques, réversibles dans la plupart des cas, ont été rapportées à la suite d'une courte exposition au produit.

L'administration concomitante de produits hépatotoxiques et l'abus d'alcool doivent être évités lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, car ils sont susceptibles de majorer le risque de réactions hépatiques.

Lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, il doit être conseillé aux patients d'éviter la prise d'autres analgésiques. L'utilisation concomitante d'autres AINS est déconseillée.

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcérations/perforations sont susceptibles de survenir à n'importe quel moment au cours du traitement, avec ou sans signes d'alerte, que les patients aient eu, ou non, des antécédents de troubles gastro-intestinaux. En cas de survenue d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcère, il faut interrompre immédiatement l'administration de nimésulide. Le nimésulide devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles digestifs, notamment des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie gastro-intestinale, de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque, la prudence est de rigueur car l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut entraîner une altération de la fonction rénale. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu (voir également paragraphe 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, en particulier les hémorragies et perforations gastro-intestinales, l'insuffisance rénale, cardiaque et hépatique. Une surveillance clinique appropriée s'impose donc chez ce type de patients.

Le nimésulide étant susceptible d'interférer avec les fonctions plaquettaires, il doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de diathèse hémorragique (voir également paragraphe 4.3). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas un substitut de l'acide acétylsalicylique dans le traitement préventif des accidents cardiovasculaires.

Les AINS peuvent masquer la fièvre, symptôme d'une infection bactérienne sous-jacente.

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes souhaitant concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le <médicaments contenant du nimésulide> doit être envisagé (voir paragraphe 4.6).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Interactions pharmacodynamiques

Chez les patients traités par warfarine, ou tout autre anticoagulant de même type ou par l'acide acétylsalicylique, le traitement par <médicaments contenant du nimésulide> peut majorer le risque de complications hémorragiques. Cette association n'est donc pas recommandée (voir également paragraphe 4.4) et est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles sévères de la coagulation (voir également paragraphe 4.3). Si cette association ne peut être évitée, l'activité anticoagulante devra être étroitement surveillée.

##### Interactions pharmacodynamiques/pharmacocinétiques avec les diurétiques

Chez les sujets sains, le nimésulide diminue transitoirement les effets du furosémide sur l'excrétion sodique et, dans une moindre mesure, l'excrétion potassique. Le nimésulide diminue la réponse diurétique. L'administration concomitante de nimésulide et de furosémide entraîne une diminution (d'environ 20%) de la surface sous la courbe et de l'excrétion cumulée du furosémide, sans toutefois affecter sa clairance rénale.

La co-administration de furosémide et de <médicaments contenant du nimésulide> doit se faire avec prudence chez les insuffisants rénaux et cardiaques, comme indiqué au paragraphe 4.4.

##### Interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent la clairance du lithium, entraînant une élévation de lithémie et une majoration des effets toxiques du lithium. Chez un patient traité par le lithium, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> impose une surveillance étroite de la lithémie.

Des interactions pharmacocinétiques potentielles avec le glibenclamide, la théophylline, la warfarine, la digoxine, la cimétidine et une spécialité à visée anti-acide (association d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ont également fait l'objet d'études in vivo. Aucune interaction cliniquement significative n'a été enregistrée.

Le nimésulide inhibe l'isoenzyme CYP2C9. L'administration concomitante de <médicaments contenant du nimésulide> et de substrats de cette enzyme peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Une attention particulière est requise en cas d'administration de nimésulide 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, la concentration plasmatique de ce dernier pouvant en effet augmenter, avec pour conséquence une majoration de la toxicité de ce médicament.  
En raison de leur effet sur les prostaglandines rénales, les inhibiteurs de la cyclooxygénase, tels que le nimésulide, peuvent augmenter la néphrotoxicité des ciclosporines.

#### Effets d'autres médicaments sur le nimésulide

Des études *in vitro* ont montré un déplacement du nimésulide de ses sites de liaison sous l'action du tolbutamide, de l'acide salicylique et de l'acide valproïque. Néanmoins, en dépit d'un éventuel effet sur les concentrations plasmatiques, ces interactions ne sont pas cliniquement significatives.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir 4.3).

Comme tout AINS, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir (voir paragraphe 4.4).

Comme tout AINS, connu pour inhiber la synthèse des prostaglandines, le nimésulide peut entraîner les phénomènes suivants : fermeture prématurée du canal artériel, hypertension pulmonaire, oligurie, oligoamnios, majoration du risque hémorragique, atonie utérine et oedème périphérique. Des rapports isolés ont fait état de cas d'insuffisance rénale chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris du nimésulide lors des dernières étapes de leur grossesse.

De plus, des études menées chez le lapin ont montré une toxicité atypique sur la reproduction (voir paragraphe 5.3) et aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez le sujet humain est donc inconnu et la prescription de ce médicament au cours des deux premiers trimestres de la grossesse n'est pas recommandée.

#### **Allaitement**

Il n'existe aucune donnée sur le passage du nimésulide dans le lait maternel. <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir paragraphes 4.3 et 5.3).

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

L'effet des <médicaments contenant du nimésulide> sur l'aptitude à la conduite des véhicules ou à l'utilisation de machines n'a pas été évalué. Toutefois, les patients présentant une sensation d'ébriété, de vertige ou de somnolence après avoir pris <médicaments contenant du nimésulide> devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie sur la base des rapports des études cliniques contrôlées\* (environ 7800 patients) et des études de pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets sont classés comme suit : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100 et < 1/10), peu fréquents (> 1/1000 et < 1/100), rares (> 1/10000 et < 1/1000), très rares (< 1/10000), y compris les cas isolés.

<i>Troubles sanguins</i>	Rares	Anémie* Éosinophilie*
--------------------------	-------	--------------------------

	Très rares	Thrombocytopénie Pancytopénie Purpura
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Rares	Hypersensibilité*
	Très rares	Anaphylaxie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rares	Hyperkaliémie*
<i>Troubles psychiatriques</i>	Rares	Anxiété* Nervosité* Cauchemars*
<i>Troubles du système nerveux</i>	Peu fréquents	Vertige*
	Très rares	Céphalées Somnolence Encéphalopathie (syndrome de Reye)
<i>Troubles oculaires</i>	Rares	Troubles de la vision*
	Très rares	Troubles visuels
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>	Très rares	Vertiges
<i>Troubles cardiaques</i>	Rares	Tachycardie*
<i>Troubles vasculaires</i>	Peu fréquents	Hypertension artérielle*
	Rares	Hémorragies* Labilité tensionnelle* Bouffées de chaleur*
<i>Troubles respiratoires</i>	Peu fréquents	Dyspnée*
	Très rares	Asthme Bronchospasme
<i>Troubles gastrointestinaux</i>	Fréquents	Diarrhées* Nausées* Vomissements*
	Peu fréquents	Constipation* Flatulence* Gastrite*
	Très rares	Douleurs abdominales Dyspepsie Stomatite Melæna (ou méléna) Hémorragie gastro-intestinale Ulcère duodénal et perforation duodénale Ulcère et perforation gastriques
<i>Troubles hépato-biliaires (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")</i>	Très rares	Hépatite Hépatite fulminante (y compris cas à issue fatale) Ictère Choléstase
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	Peu fréquents	Prurit* Éruption* Hypersudation*



	Rares	Érythème* Dermatite*
	Très rares	Urticaire Oedème angioneurotique Oedème du visage Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell (Nécrose épidermique toxique)
<i>Troubles rénaux et des voies urinaires</i>	Rares	Dysurie* Hématurie* Rétention urinaire*
	Très rares	Insuffisance rénale Oligurie Néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux</i>	Peu fréquents	Oedèmes*
	Rares	Malaise* Asthénie*
	Très rares	Hypothermie
<i>Troubles biologiques</i>	Fréquents	Élévation des enzymes hépatiques*

\* fréquence basée sur les études cliniques

## 4.9 Surdosage

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement aux phénomènes suivants : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, qui disparaissent usuellement avec un traitement symptomatique. Une hémorragie digestive peut survenir. De rares cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire et de coma ont été signalés. Des réactions de type anaphylactique ont été décrites après la prise de doses thérapeutiques d'AINS, et peuvent également survenir à la suite d'un surdosage.

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique adapté. Il n'existe aucun antidote spécifique. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination du nimésulide par hémodialyse, mais il est peu probable que cette méthode soit utile en cas de surdosage en raison d'une forte fixation du nimésulide aux protéines plasmatiques (97,5%). Des vomissements provoqués et/ou du charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte) et/ou un laxatif osmotique peuvent être indiqués si le patient présentant des symptômes est vu dans les quatre heures suivant l'ingestion, ou en cas de surdosage massif. La diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse et l'hémo perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique :  
Code ATC : M01AX17

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Ces propriétés sont liées à l'inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le nimésulide est bien absorbé après administration orale. Chez l'adulte, la concentration plasmatique atteint une valeur maximale de 3 – 4 mg/L deux à trois heures après une dose unique de 100 mg de nimésulide. Surface sous la courbe, AUC= 20 – 35 mg h/L. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces valeurs et celle déterminées après l'administration de 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours.

Administrés à dose unique, les sachets contenant 400 mg de nimésulide- $\beta$ - cyclodextrine sont bioéquivalents au <médicament contenant du nimésulide> 100 mg sachets, pour ce qui concerne la surface sous la courbe et la Cmax. De plus, la t<sub>1/2</sub> est pratiquement identique pour les deux formulations, alors que les Tmax de respectivement 1,5 h et 2,5 h pour le sachet de nimésulide- $\beta$ - cyclodextrine et pour le <médicament contenant du nimésulide> sachet, mettent en évidence une absorption plus rapide pour les sachets de nimésulide- $\beta$ - cyclodextrine.

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques peut s'élever à 97,5%.

Le nimésulide subit un métabolisme hépatique intensif par de nombreuses voies, dont celle des isoenzymes 2C9 du système du cytochrome P450 (CYP). De ce fait, des interactions potentielles avec des médicaments également métabolisés par les CYP2C9 ne peuvent être exclues (voir paragraphe 4.5). Le métabolite principal est le dérivé para-hydroxy, qui est également pharmacologiquement actif. Le délai d'apparition de ce métabolite dans la circulation est court (environ 0,8 heure), mais sa constante de formation n'est pas élevée et est considérablement plus basse que la constante d'absorption du nimésulide. L'hydroxynimésulide est le seul métabolite détecté dans le plasma, et est presque totalement conjugué. La demi-vie est de 3,2 à 6 heures.

Le nimésulide est principalement excrété par voie urinaire (environ 50% de la dose administrée)

L'excrétion du composé inchangé n'est que de 1 – à 3%. L'hydroxynimésulide, le principal métabolite, est uniquement détecté sous forme de glucuronate. Environ 29% de la dose métabolisée sont excrétés par voie fécale.

Le profil pharmacocinétique du nimésulide n'a pas varié chez des sujets âgés après administrations uniques et répétées.

Lors d'une étude d'administration aiguë ayant comparé des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 – 80 ml/min) à des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales du nimésulide et de son métabolite n'ont pas différé entre les deux groupes. La surface sous la courbe (AUC) et la demi-vie ont été plus élevées de 50% chez les insuffisants rénaux, mais sont demeurées dans les limites des valeurs cinétiques observées chez les volontaires sains. Des administrations répétées n'ont pas induit d'accumulation.

Le nimésulide est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique (voir paragraphe 4.3).

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques (études conventionnelles de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérigène) n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme. Dans les études par administration répétée, le nimésulide a montré une toxicité gastro-intestinale, rénale et hépatique.

Dans les études de toxicité de la reproduction et pour des doses non materno-toxiques, des effets embryotoxiques et tératogènes (malformations du squelette, dilatation des ventricules cérébraux) ont été observés, chez le lapin mais pas chez le rat. Chez le rat, une augmentation de la mortalité dans la descendance a été observée au début de la période post-natale, et le nimésulide a montré des effets indésirables sur la fertilité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

### **6.2 Incompatibilités**

### **6.3 Durée de conservation**

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT  
NIMÉSULIDE 100 MG OU 200 MG SUPPOSITOIRES**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<DÉNOMINATION COMMERCIALE>

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque suppositoire contient 100 mg ou 200 mg de nimésulide.

Pour les excipients, voir 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoire : <Spécifique à la société>

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs aiguës  
Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse  
Dysménorrhées primaires.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La durée d'administration de <médicaments contenant du nimésulide> devra être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques.

#### Adultes

100mg ou 200mg nimésulide suppositoires : 200mg deux fois par jour.

Sujets âgés : il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2);

Enfants (moins de 12 ans) : <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez ces patients (voir également paragraphe 4.3).

Adolescents (12 à 18 ans) : sur la base du profil pharmacocinétique du nimésulide chez l'adulte et de ses propriétés pharmacodynamiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisants rénaux : sur la base des propriétés pharmacocinétiques du nimésulide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine: 30 – 80 ml/min). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi paragraphes 4.3 et 5.2).

Insuffisants hépatiques : <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques (voir paragraphe 5.2).

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au nimésulide ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, rhinite, urticaire, par exemple) à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Antécédents de réactions hépatotoxiques au nimésulide.
- Ulcère gastro-duodénal évolutif, antécédents d'ulcère récurrent ou d'hémorragies gastro-intestinales, de saignements vasculaires cérébraux ou d'autres saignements en cours, ou de troubles hémorragiques.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique.
- Enfants de moins de 12 ans.
- 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et allaitement (voir paragraphes 4.6 et 5.3).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'apparition d'effets indésirables peut être réduite en utilisant <médicaments contenant du nimésulide> pendant la durée la plus courte possible.

En l'absence de bénéfice apparent, le traitement doit être interrompu.

Dans de rares cas, <médicaments contenant du nimésulide> a été associé à des réactions hépatiques graves, incluant de très rares cas dont l'issue a été fatale (voir également paragraphe 4.8). Chez les

patients recevant <médicaments contenant du nimésulide> et présentant des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, coloration foncée des urines) ou des anomalies du bilan biologique hépatique, le traitement doit être interrompu.

Pour ces patients, l'administration de nimésulidesera à proscrire.

Des lésions hépatiques, réversibles dans la plupart des cas, ont été rapportées à la suite d'une courte exposition au produit.

L'administration concomitante de produits hépatotoxiques et l'abus d'alcool doivent être évités lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, car ils sont susceptibles de majorer le risque de réactions hépatiques.

Lors d'un traitement par <médicaments contenant du nimésulide>, il doit être conseillé aux patients d'éviter la prise d'autres analgésiques. L'utilisation concomitante d'autres AINS est déconseillée.

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcérations/perforations sont susceptibles de survenir à n'importe quel moment au cours du traitement, avec ou sans signes d'alerte, que les patients aient eu, ou non, des antécédents de troubles gastro-intestinaux. En cas de survenue d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcère, il faut interrompre immédiatement l'administration de nimésulide. Le nimésulide devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles digestifs, notamment des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie gastro-intestinale, de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque, la prudence est de rigueur car l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut entraîner une altération de la fonction rénale. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu (voir également paragraphe 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, en particulier les hémorragies et perforations gastro-intestinales, l'insuffisance rénale, cardiaque et hépatique. Une surveillance clinique appropriée s'impose donc chez ce type de patients.

Le nimésulide étant susceptible d'interférer avec les fonctions plaquettaires, il doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de diathèse hémorragique (voir également paragraphe 4.3). Néanmoins, <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas un substitut de l'acide acétylsalicylique dans le traitement préventif des accidents cardiovasculaires.

Les AINS peuvent masquer la fièvre, symptôme d'une infection bactérienne sous-jacente.

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes souhaitant concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le <médicaments contenant du nimésulide> doit être envisagé (voir paragraphe 4.6).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Interactions pharmacodynamiques

Chez les patients traités par warfarine ou tout autre anticoagulant de même type ou par l'acide acétylsalicylique, le traitement par <médicaments contenant du nimésulide> peut majorer le risque de complications hémorragiques. Cette association n'est donc pas recommandée (voir également paragraphe 4.4) et est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles sévères de la coagulation (voir également paragraphe 4.3). Si cette association ne peut être évitée, l'activité anticoagulante devra être étroitement surveillée.

##### Interactions pharmacodynamiques/pharmacocinétiques avec les diurétiques

Chez les sujets sains, le nimésulide diminue transitoirement les effets du furosémide sur l'excrétion sodique et, dans une moindre mesure, l'excrétion potassique. Le nimésulide diminue la réponse diurétique. L'administration concomitante de nimésulide et de furosémide entraîne une diminution (d'environ 20%) de la surface sous la courbe et de l'excrétion cumulée du furosémide, sans toutefois affecter sa clairance rénale.

La co-administration de furosémide et de <médicaments contenant du nimésulide> doit se faire avec prudence chez les insuffisants rénaux et cardiaques, comme indiqué au paragraphe 4.4.

##### Interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent la clairance du lithium, entraînant une élévation de la lithémie et une majoration des effets toxiques du lithium. Chez un patient traité par le lithium, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> impose une surveillance étroite de la lithémie.

Des interactions pharmacocinétiques potentielles avec le glibenclamide, la théophylline, la warfarine, la digoxine, la cimétidine et une spécialité à visée anti-acide (association d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ont également fait l'objet d'études in vivo. Aucune interaction cliniquement significative n'a été enregistrée.

Le nimésulide inhibe l'isoenzyme CYP2C9. L'administration concomitante de <médicaments contenant du nimésulide> et de substrats de cette enzyme peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Une attention particulière est requise en cas d'administration de nimésulide 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, la concentration plasmatique de ce dernier pouvant en effet augmenter, avec pour conséquence une majoration de la toxicité de ce médicament.  
En raison de leur effet sur les prostaglandines rénales, les inhibiteurs de la cyclooxygénase, tels que le nimésulide, peuvent augmenter la néphrotoxicité des ciclosporines.

#### Effets d'autres médicaments sur le nimésulide

Des études *in vitro* ont montré un déplacement du nimésulide de ses sites de liaison sous l'action du tolbutamide, de l'acide salicylique et de l'acide valproïque. Néanmoins, en dépit d'un éventuel effet sur les concentrations plasmatiques, ces interactions ne sont pas cliniquement significatives.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

L'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir 4.3).

Comme tout AINS, l'administration de <médicaments contenant du nimésulide> n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir (voir paragraphe 4.4).

Comme tout AINS, connu pour inhiber la synthèse des prostaglandines, le nimésulide peut entraîner les phénomènes suivants : fermeture prématurée du canal artériel, hypertension pulmonaire, oligurie, oligoamnios, majoration du risque hémorragique, atonie utérine et oedème périphérique. Des rapports isolés ont fait état de cas d'insuffisance rénale chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris du nimésulide lors des dernières étapes de leur grossesse.

De plus, des études menées chez le lapin ont montré une toxicité atypique sur la reproduction (voir paragraphe 5.3) et aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'utilisation de <médicaments contenant du nimésulide> chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez le sujet humain est donc inconnu et la prescription de ce médicament au cours des deux premiers trimestres de la grossesse n'est pas recommandée.

### **Allaitement**

Il n'existe aucune donnée sur le passage du nimésulide dans le lait maternel. <médicaments contenant du nimésulide> est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir paragraphes 4.3 et 5.3).

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

L'effet de <médicaments contenant du nimésulide> sur l'aptitude à la conduite des véhicules ou à l'utilisation de machines n'a pas été évalué. Toutefois, les patients présentant une sensation d'ébriété, de vertige ou de somnolence après avoir pris <médicaments contenant du nimésulide> devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie sur la base des rapports des études cliniques contrôlées\* (environ 7800 patients) et des études de pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets sont classés comme suit : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100 et < 1/10), peu fréquents (> 1/1000 et < 1/100), rares (> 1/10000 et < 1/1000), très rares (< 1/10000), y compris les cas isolés.



<i>Troubles sanguins</i>	Rares	Anémie* Éosinophilie*
	Très rares	Thrombocytopénie Pancytopenie Purpura
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Rares	Hypersensibilité*
	Très rares	Anaphylaxie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rares	Hyperkaliémie*
<i>Troubles psychiatriques</i>	Rares	Anxiété* Nervosité* Cauchemars*
<i>Troubles du système nerveux</i>	Peu fréquents	Vertige*
	Très rares	Céphalées Somnolence Encéphalopathie (syndrome de Reye)
<i>Troubles oculaires</i>	Rares	Troubles de la vision*
	Très rares	Troubles visuels
<i>Troubles de l'oreille et du Conduit auditif</i>	Très rares	Vertiges
<i>Troubles cardiaques</i>	Rares	Tachycardie*
<i>Troubles vasculaires</i>	Peu fréquents	Hypertension artérielle*
	Rares	Hémorragies* Labilité tensionnelle* Bouffées de chaleur*
<i>Troubles respiratoires</i>	Peu fréquents	Dyspnée*
	Très rares	Asthme Bronchospasme
<i>Troubles gastrointestinaux</i>	Fréquents	Diarrhées* Nausées* Vomissements*
	Peu fréquents	Constipation* Flatulence* Gastrite*
	Très rares	Douleurs abdominales Dyspepsie Stomatite Melæna (ou méléna) Hémorragie gastro-intestinale Ulcère duodénal et perforation duodénale Ulcère et perforation gastriques

<i>Troubles hépato-biliaires (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")</i>	Très rares	Hépatite Hépatite fulminante (y compris cas à issue fatale) Ictère Choléstase
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	Peu fréquents	Prurit* Éruption* Hypersudation*
	Rares	Érythème* Dermatite*
	Très rares	Urticaire Oedème angioneurotique Oedème du visage Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell (Nécrose épidermique toxique)
<i>Troubles rénaux et des voies urinaires</i>	Rares	Dysurie* Hématurie* Rétention urinaire*
	Très rares	Insuffisance rénale Oligurie Néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux</i>	Peu fréquents	Oedèmes*
	Rares	Malaise* Asthénie*
	Très rares	Hypothermie
<i>Troubles biologiques</i>	Fréquents	Élévation des enzymes hépatiques*

\* fréquence basée sur les études cliniques

#### 4.9 Surdosage

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement aux phénomènes suivants : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, qui disparaissent usuellement avec un traitement symptomatique. Une hémorragie digestive peut survenir. De rares cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire et de coma ont été signalés. Des réactions de type anaphylactique ont été décrites après la prise de doses thérapeutiques d'AINS, et peuvent également survenir à la suite d'un surdosage.

A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique adapté. Il n'existe aucun antidote spécifique. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination du nimésulide par hémodialyse, mais il est peu probable que cette méthode soit utile en cas de surdosage en raison d'une forte fixation du nimésulide aux protéines plasmatiques (97,5%). Des vomissements provoqués et/ou du charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte) et/ou un laxatif osmotique peuvent être indiqués si le patient présentant des symptômes est vu dans les quatre heures suivant l'ingestion, ou en cas de surdosage massif. La diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse et l'hémo perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique :  
Code ATC : M01AX17

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Ces propriétés sont liées à l'inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration unique d'un <médicament contenant du nimésulide> 200 mg suppositoire, la concentration plasmatique atteint une valeur maximale d'environ 2 mg/l en 4 heures, avec une surface sous la courbe de 27 mg h/l. A l'état d'équilibre, la Cmax est d'environ 3 mg/l, le Tmax de 4 heures et la surface sous la courbe de 25 mg h/l. De plus, le <médicament contenant du nimésulide> 200 mg suppositoire est bioéquivalent au <médicament contenant du nimésulide> 100 mg comprimé, malgré un Tmax plus long et une Cmax réduite.

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques peut s'élever à 97,5%.

Le nimésulide subit un métabolisme hépatique intensif par de nombreuses voies, dont celle des isoenzymes 2C9 du système du cytochrome P450 (CYP). De ce fait, des interactions potentielles avec des médicaments également métabolisés par les CYP2C9 ne peuvent être exclues (voir paragraphe 4.5). Le métabolite principal est le dérivé para-hydroxy, qui est également pharmacologiquement actif. Le délai d'apparition de ce métabolite dans la circulation est court (environ 0,8 heure), mais sa constante de formation n'est pas élevée et est considérablement plus basse que la constante d'absorption du nimésulide. L'hydroxynimésulide est le seul métabolite détecté dans le plasma, et est presque totalement conjugué. La demi-vie est de 3,2 à 6 heures.

Le nimésulide est principalement excrété par voie urinaire (environ 50% de la dose administrée)

L'excrétion du composé inchangé n'est que de 1 –à 3%. L'hydroxynimésulide, le principal métabolite, est uniquement détecté sous forme de glucuronate. Environ 29% de la dose métabolisée sont excrétés par voie fécale.

Le profil pharmacocinétique du nimésulide n'a pas varié chez des sujets âgés après administrations uniques et répétées.

Lors d'une étude d'administration aiguë ayant comparé des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 – 80 ml/min) à des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales du nimésulide et de son métabolite n'ont pas différé entre les deux groupes. La surface sous la courbe (AUC) et la demi-vie ont été plus élevées de 50% chez les insuffisants rénaux, mais sont demeurées dans les limites des valeurs cinétiques observées chez les volontaires sains. Des administrations répétées n'ont pas induit d'accumulation.

Le nimésulide est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique (voir paragraphe 4.3).

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques (études conventionnelles de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérigène) n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme. Dans les études par administration répétée, le nimésulide a montré une toxicité gastro-intestinale, rénale et hépatique.

Dans les études de la toxicité de la reproduction et pour des doses non materno-toxiques, des effets embryotoxiques et tératogènes (malformations du squelette, dilatation des ventricules cérébraux) ont été observés, chez le lapin mais pas chez le rat. Chez le rat, une augmentation de la mortalité dans la descendance a été observée au début de la période post-natale, et le nimésulide a montré des effets indésirables sur la fertilité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

### **6.2 Incompatibilités**

### **6.3 Durée de conservation**

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**



**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**  
**NIMÉSULIDE 3% GEL/ CRÈME**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<DÉNOMINATION COMMERCIALE>

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le nimésulide 3% gel/ crème contient 3% p/p de nimésulide (1 g de gel/ crème contient 30 mg de nimésulide)

Pour les excipients, voir paragraphe 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel : <Spécifique à la société>.

Crème : <Spécifique à la société>.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs dues aux entorses et aux tendinites traumatiques aiguës

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes : Le nimésulide 3% gel/ crème (habituellement 3g, correspondant à une ligne de 6 – 7 cm de longueur) doit être appliqué en couche fine sur la zone atteinte 2 – 3 fois par jour, suivi d'un massage jusqu'à absorption complète.

Durée du traitement : 7 – 15 jours

Enfants de moins de 12 ans : Le nimésulide 3% gel/ crème n'a pas été étudié chez l'enfant. De ce fait, la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies et le produit ne doit pas être utilisé chez l'enfant (voir paragraphe 4.3)

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue au nimésulide ou à l'un des composants de l'excipient du gel/ crème.

Patients chez lesquels l'aspirine et d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines induisent des réactions allergiques telles que rhinite, urticaire ou bronchospasme.

Application sur peau lésée ou infectée

Application simultanée d'autres préparations locales

Enfant de moins de 12 ans

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le nimésulide 3% gel/ crème ne doit pas être appliqué sur une plaie ou une blessure ouverte

Le nimésulide 3% gel/ crème ne doit pas être mis au contact des yeux et des muqueuses. En cas de contact accidentel, rincer immédiatement avec de l'eau

Le produit ne doit jamais être avalé. Se laver les mains après l'application du produit.

Le nimésulide 3% gel/ crème ne doit pas être placé sous pansement occlusif

Le nimésulide 3% gel/ crème n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans (voir paragraphe 4.3)

Les effets indésirables peuvent être réduits par l'application de la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible.

Les patients présentant l'une des affections suivantes doivent être traités avec prudence : hémorragie gastro-intestinale active, ulcère gastro-duodéal actif ou suspecté, insuffisance rénale ou hépatique sévère, troubles sévères de la coagulation, insuffisance cardiaque sévère ou non contrôlée.

Le nimésulide 3% gel/ crème n'a pas été étudié chez des sujets allergiques, et les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres AINS doivent donc être traités avec une grande prudence. La possibilité d'apparition d'une hypersensibilité en cours de traitement ne peut être exclue.

Des sensations de brûlures et, exceptionnellement, une photodermite peuvent survenir avec d'autres AINS topiques, et une attention particulière est donc également nécessaire après l'application de nimésulide 3% gel/ crème. Les patients doivent être prévenus de la nécessité d'éviter toute exposition à la lumière directe du soleil ou en solarium afin de réduire le risque de photosensibilité.

Un avis médical doit être recherché si les symptômes persistent ou si l'état clinique s'aggrave.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune interaction entre le nimésulide 3% gel/ crème et d'autres médicaments n'est connue ou prévisible avec la voie locale.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe aucune donnée pertinente sur l'utilisation topique de <nom du médicament contenant le nimésulide> chez la femme enceinte ou allaitante. De ce fait, le nimésulide 3% gel/ crème ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement, sauf nécessité manifeste.

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

Aucune étude de l'effet du nimésulide 3% gel/ crème sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

#### **4.8 Effets indésirables**

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie sur la base des rapports des études cliniques, où des réactions locales bénignes ont été décrites chez un petit nombre de patients. Les effets sont classés comme suit : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100 et < 1/10), peu fréquents (> 1/1000 et < 1/100), rares (> 1/10000 et < 1/1000), très rares (< 1/10000), y compris les cas isolés.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané (voir également paragraphe 4.4)	Fréquents	Prurit Érythème
--	-----------	--------------------

#### **4.9 Surdosage**

Une intoxication par le nimésulide après application de nimésulide 3% gel ou crème n'est pas à prévoir, notamment parce que les concentrations plasmatiques maximales du nimésulide après application du gel/ crème à 3% sont largement inférieures à celles mesurées après administration par voie générale.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**



Groupe pharmacothérapeutique : code ATC M02AA  
Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour application locale

Le nimésulide est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines.

La cyclo-oxygénase produit des prostaglandines, dont certaines interviennent dans la survenue et le maintien de l'inflammation.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après application locale de nimésulide 3%, les concentrations plasmatiques du nimésulide sont très basses comparativement à celle obtenues après une prise orale. Après une application unique de 200 mg de nimésulide sous forme de gel, la concentration plasmatique la plus élevée a été de 9,77 ng/ml au bout de 24 heures. Aucune trace du métabolite principal (4-hydroxy-nimésulide) n'a été détectée. À l'état d'équilibre (jour 8), les concentrations plasmatiques maximales ont été plus élevées ( $37,25 \pm 13,25$  ng/ml), mais près de 100 fois inférieures à celles mesurées après des administrations orales répétées.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

La tolérance locale ainsi que le potentiel d'irritation et de sensibilisation du nimésulide 3% ont été testés sur plusieurs modèles animaux reconnus. Les résultats de ces études indiquent que le nimésulide 3% est bien toléré.

Les données précliniques (études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité par administrations répétées, génotoxicité, potentiel cancérigène) obtenues avec le nimésulide par voie générale n'ont révélé aucun danger particulier pour l'homme. Dans les études de reproduction, des effets embryotoxiques et tératogènes (malformations du squelette, dilatation des ventricules cérébraux) ont été observés, à des doses non toxiques pour les mères, chez le lapin mais pas chez le rat. Chez le rat, une augmentation de la mortalité dans la descendance a été observée au début de la période post-natale, et le nimésulide a montré des effets indésirables sur la fertilité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

### **6.2 Incompatibilités**

### **6.3 Durée de conservation**

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**