

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aponil 100 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nimesulidă 100 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 153,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galben deschis, cu diametrul de 10,5 mm, prevăzute cu un șanț median pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii acute (vezi pct. 4.2).

Tratamentul dismenoreei primare.

Nimesulid trebuie prescris numai ca a doua linie de tratament. Decizia de a prescrie nimesulid trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a profilului de risc al pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Pentru a reduce riscul reacțiilor adverse, trebuie utilizată doza minimă eficace cea mai scurtă perioadă.

Durata maximă a unei cure de tratament cu nimesulidă este de 15 zile.

Nimesulidă 100 mg comprimate trebuie utilizată cea mai scurtă perioadă, în funcție de starea clinică a pacientului.

*Adulți:* doza este de 100 mg de două ori pe zi, administrată după masă.

*Vârstnici:* nu este necesară reducerea dozei zilnice (vezi pct. 5.2).

*Copii (< 12 ani):* Nimesulidă 100 mg comprimate este contraindicată la această grupă de vârstă (vezi și pct. 4.3).

*Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani):* având în vedere profilul farmacocinetic la adulți și proprietățile farmacodinamice ale nimesulidei, nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de vârstă.

*Pacienți cu insuficiență renală:* având în vedere proprietățile farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30–80 ml/min), în timp ce la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) administrarea de nimesulidă 100 mg comprimate este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2).

*Pacienți cu insuficiență hepatică:* la pacienți cu insuficiență hepatică administrarea nimesulidei 100 mg comprimate este contraindicată (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la nimesulidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu: bronhospasm, rinită, urticarie) la administrarea de acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare nesteroidiene.

Antecedente de reacții hepatotoxice la nimesulidă.

Expunere concomitentă la substanțe cu potențial hepatotoxic.

Alcoolism, dependență medicamentoasă.

Ulcer gastric sau duodenal activ, antecedente de ulceratii recurente sau hemoragii gastro-intestinale, hemoragii cerebrovasculare sau alte tipuri de hemoragii sau sângerări active.

Tulburări severe de coagulare.

Insuficiență cardiacă severă.

Insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică sau leziuni hepatice active.

Pacienți cu febră și/sau simptome asemănătoare gripei.

Copii cu vârsta sub 12 ani.

Trimestrul al treilea de sarcină și perioada de alăptare (vezi pct.4.6 și 5.3).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Riscul apariției reacțiilor adverse poate fi redus prin utilizarea nimesulidei 100 mg comprimate cea mai scurtă perioadă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se observă nicio ameliorare.

#### **Efecte hepatice**

Rar, s-a raportat faptul că administrarea nimesulidei 100 mg comprimate s-a asociat cu reacții hepatice grave, foarte rar incluzând cazuri fatale (vezi pct. 4.8).

La pacienții la care, în timpul tratamentului cu nimesulidă 100 mg comprimate/granule, apar simptome sugestive pentru afectarea hepatică (de exemplu: anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, urină închisă la culoare) sau la cei la care apar valori anormale ale testelor funcției hepatice, tratamentul trebuie întrerupt. La acești pacienți nu se recomandă reluarea administrării nimesulidei. După administrarea pe perioadă scurtă de timp s-a raportat afectare hepatică, în cele mai multe cazuri reversibilă.

Pe perioada tratamentului cu nimesulidă 100 mg comprimate, pacienții trebuie să fie sfătuiți să evite administrarea altor analgezice. Nu se recomandă administrarea concomitentă a altor AINS.

Dacă în timpul tratamentului cu nimesulidă pacienții prezintă febră și/sau simptome de tip gripal tratamentul trebuie întrerupt.

#### **Efecte gastrointestinale**

Hemoragii gastro-intestinale sau ulceratii/perforatii pot să apară în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale. Dacă apar hemoragii gastro-intestinale sau ulceratii, se impune întreruperea tratamentului cu nimesulidă. Nimesulida trebuie administrată

cu prudență la pacienții cu tulburări gastro-intestinale, inclusiv antecedente de ulcer gastric sau duodenal, hemoragii gastro-intestinale, colită ulceroasă sau boală Crohn.

La pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă, se recomandă precauție, deoarece folosirea nimesulidei 100 mg comprimate/granule poate determina alterarea funcției renale. În cazul în care se constată acest lucru, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5).

Pacienții vârstnici sunt în mod special predispuși la apariția reacțiilor adverse la AINS, incluzând hemoragii gastro-intestinale și perforații, insuficiență renală, cardiacă și hepatică. Prin urmare, se recomandă o monitorizare clinică adecvată.

Deoarece nimesulida poate interfera cu funcția plachetară, trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu diateze hemoragice (vezi și pct. 4.3). Totuși, nimesulida nu este un înlocuitor al acidului acetilsalicilic în profilaxia unor afecțiuni cardiovasculare.

Utilizarea nimesulidei 100 mg comprimate poate reduce fertilitatea la femei și nu se recomandă femeilor în perioada fertilă. Întreruperea tratamentului cu nimesulidă 100 mg comprimate trebuie luată în considerare la femeile care au tulburări de fertilitate sau care sunt în cursul unei investigații pentru infertilitate (vezi pct. 4.6)

La pacienții la care se administrează medicație concomitentă care poate crește riscul de ulceratii sau hemoragii, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiplachetare precum acidul acetilsalicilic, nimesulida se administrează cu precauție (vezi pct. 4.5). Trebuie evitată utilizarea Aponil concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2 (COCS-2).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

### ***Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare***

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru nimesulidă.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu nimesulidă numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Foarte rar s-au raportat reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens - Johnson și necroliză epidermică toxică asociate cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă risc crescut de apariție a acestor reacții, destul de precoce în timpul terapiei, reacțiile debutând în majoritatea cazurilor în timpul primei luni de tratament. Administrarea de Aponil trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate, a leziunilor mucoasei sau la oricare semn de hipersensibilitate.

Deoarece Aponil conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Interacțiuni farmacodinamice*

Pacienții tratați cu warfarină sau alte anticoagulante asemănătoare sau cu acid acetilsalicilic prezintă risc crescut de complicații hemoragice atunci când sunt tratați cu nimesulidă (vezi pct. 4.4). De aceea, această asocieră nu este recomandată și este contraindicată la pacienții cu tulburări de coagulare severe. Dacă această asocieră nu poate fi evitată, activitatea anticoagulantă trebuie monitorizată atent.

Administrarea concomitentă cu corticosteroizi, antiplachetare sau inhibitori selectivi ai recăptării serotoninei (ISRS) prezintă un risc crescut de ulcerări sau sângerări gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

### *Interacțiuni farmacodinamice/farmacocinetice cu diureticele*

La voluntari sănătoși, administrarea nimesulidei în asocieră cu furosemida scade tranzitoriu efectul eliminării sodiului și, într-o măsură mai mică efectul eliminării potasiului și reduce răspunsul diuretic. Determină și scăderea cu aproximativ 20% a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și a excreției cumulative a furosemidei fără a afecta clearance-ul său renal. Aceste efecte sunt tranzitorii și se datoresc probabil unei deplasări crescute a furosemidei de pe locurile de legare de proteinele plasmatice. De aceea, administrarea concomitentă de furosemidă cu nimesulidă necesită precauție la pacienții cu sensibilitate renală sau cardiacă.

### *Interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente*

S-a raportat că AINS reduc clearance-ul litiului, determinând concentrații plasmatice crescute și toxicitatea litiului. Dacă Aponil trebuie recomandat unui pacient aflat în tratament cu litiu, concentrațiile plasmatice ale litiului trebuie monitorizate atent.

Interacțiunile farmacocinetice potențiale cu glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina și antiacidele (cum ar fi combinația dintre hidroxidul de aluminiu și magneziu) au fost studiate și *in vivo*. Nu s-a observat nici o interacțiune semnificativă clinic.

Nimesulida inhibă CYP2C9. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substrat pentru această enzimă pot fi crescute atunci când se folosesc concomitent cu nimesulida.

Nimesulida trebuie utilizată cu precauție cu 24 ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, deoarece concentrațiile plasmatice ale metotrexatului pot crește. Aceasta poate determina o creștere a toxicității metotrexatului.

Din cauza efectelor nimesulidei asupra prostaglandinelor renale, nefrotoxicitatea ciclosporinei poate crește.

### *Efectele altor medicamente asupra nimesulidei*

Studiile *in vitro* au evidențiat deplasarea nimesulidei de pe locurile de legare de proteinele plasmatice determinată de tolbutamidă, acid salicilic și acid valproic. Cu toate acestea, în ciuda unui posibil efect asupra concentrațiilor plasmatice, aceste interacțiuni nu au demonstrat semnificație clinică.

### *Administrarea concomitentă a AINS cu inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II:*

AINS (inclusiv acid acetil salicilic la doze > 3g pe zi și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II exercită un efect sinergic asupra scăderii filtrării glomerulare, care poate fi amplificat dacă funcția renală este afectată. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienții deshidratați sau pacienții vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei II și inhibitori ai ciclooxigenazei pot determina deteriorarea suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută, care de obicei este reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie avute în vedere la pacienții cărora li se administrează nimesulidă concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.

De aceea, asocieră trebuie administrată cu precauție, în special la pacienții vârstnici.

Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și apoi, periodic.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod nefavorabil sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Date din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformații cardiace și gastroschisis după administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește cu doza și durata administrării. La animale s-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor determină creșterea pierderilor pre- și post-nidare și a mortalității embrio-fetale. În plus, la animalele tratate cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în perioada organogenezei s-a raportat creșterea incidenței diferitelor malformații, incluzând malformațiile cardiovasculare.

Pe parcursul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină nimesulida trebuie administrată numai dacă este absolut necesar. Dacă nimesulida este administrată unei femei care încearcă să devină gravidă sau pe parcursul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, trebuie menținută doza cea mai mică și durata tratamentului cea mai scurtă posibil.

Pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua la insuficiență renală cu oligo-hidramnios;

Mama și fătul la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine determinând încetinirea sau prelungirea travaliului.

Prin urmare, nimesulida este contraindicată în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină.

### *Alăptare*

Nu se cunoaște dacă nimesulida se excretă în laptele matern. Administrarea de Aponil este contraindicată în timpul alăptării.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele nimesulidei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență după ce au fost tratați cu Aponil nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt cele gastro-intestinale. Pot să apară ulcer gastro-intestinal, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare orală s-au raportat greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, agravarea colitei sau a bolii Chron (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent s-a observat gastrită.

În asociere cu tratamentul cu AINS s-au raportat edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

În studiile clinice controlate efectuate la 7800 pacienți s-au raportat următoarele reacții adverse, clasificate ca foarte frecvente (> 1 la 10 pacienți), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000), foarte rare (<1/10000) sau ca și cazuri izolate.

Tulburări hematologice	Rare	Anemie, eozinofilie
	Foarte rare	Trombocitopenie Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
	Foarte rare	Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hiperkaliemie
Tulburări psihice	Rare	Anxietate Nervozitate Coșmar
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Foarte rare	Cefalee Somnolență Sindrom Reye
Tulburări oculare	Rare	Vedere încetșată
	Foarte rare	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Vertij
Tulburări cardiace	Rare	Tahicardie
		Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, și insuficiența cardiacă.
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
	Rare	Hemoragii Oscilații ale tensiunii arteriale Bufeuri
Tulburări respiratorii	Mai puțin frecvente	Dispnee
	Foarte rare	Astm bronșic Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree Greață Vărsături
	Mai puțin frecvente	Constipație Flatulență Gastrită Hemoragie gastrointestinală Ulcer duodenal și perforație duodenală Ulcer gastric și perforație gastrică
	Foarte rare	Dureri abdominale Dispepsie Stomatită Melenă
Tulburări hepatobiliare		
	Foarte rare	Hepatită Hepatită acută (inclusiv cazuri letale) Icter Colestază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit Erupecii cutanate Transpirații abundente

	Rare	Eritem Dermatită
	Foarte rare	Urticarie Edem angioneurotic Eritem multiform Sindrom Stevens- Johnson Necroliză epidermică toxică purpură
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Hematurie Disurie Retenție urinară
	Foarte rare	Insuficiență renală Oligurie Nefrită interstițială
Tulburări generale	Mai puțin frecvente	Edem
	Rare	Stare generală de rău Astenie
	Foarte rare	Hipotermie
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Pe durata tratamentului cu nimesulidă se recomandă monitorizarea funcției hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu nimesulidă simptomele sunt, de obicei, limitate la somnolență, greață, vărsături, dureri epigastrice. Aceste simptome sunt reversibile după tratament de susținere a funcțiilor vitale. Pot să apară și hemoragii gastro-intestinale. Foarte rar pot să apară hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, dispnee și comă. S-au raportat reacții anafilactice la doze terapeutice de nimesulidă; acestea pot să apară în caz de supradozaj.

Tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Nu există antidot specific. Este puțin probabil ca dializa să ajute la îndepărtarea medicamentului din organism, deoarece acesta se leagă în proporție mare (până la 97,5%) de proteinele plasmatiche. Provocarea de vărsături și administrarea de cărbune activat pot fi utile dacă se realizează în primele 4 ore de la ingestia medicamentului. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate atent.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, codul ATC: M01AX17.

Nimesulida este un inhibitor al ciclooxygenazei 2 (COX-2), enzimă răspunzătoare de sinteza patologică a prostaglandinelor la locul inflamației. *In vivo* și *in vitro*, nimesulida inhibă preferențial enzima COX-2, care

apare în timpul inflamației, cu o activitate minimă împotriva enzimei COX-1 care are rol de întreținere a mucoasei gastrice.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea orală, nimesulida se absoarbe bine din tractul digestiv. După o doză unică de 100 mg nimesulidă, concentrațiile plasmatice maxime de 3-4 mg/ml, sunt atinse după 2-3 ore. ASC este de 20-35 mgxh/l. Nu s-a observat nici o diferență semnificativă între aceste cifre și cele observate după administrarea a 100 mg nimesulidă de două ori pe zi timp de 7 zile.

Legarea de proteinele plasmatice este de până la 97,5%.

Nimesulida este metabolizată în proporție mare în ficat, urmând mai multe căi, inclusiv calea citocromului P450 (CYP) și a izoenzimelor 2C9. În consecință, poate fi prevăzută o posibilă interacțiune medicamentoasă în cazul administrării asociate cu medicamente care sunt metabolizate de către CYP2C9. Metabolitul principal al nimesulidei este derivatul para-hidroxi care este și farmacologic activ. Timpul scurs până la apariția acestui metabolit în circulație este scurt (aproximativ 0,8 ore), dar constanta sa de formare nu este ridicată și este considerabil mai mică decât constanta de absorbție a nimesulidei. Hidroxinimesulida este singurul metabolit evidențiat în plasmă și este aproape în întregime conjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 3,2 și 6 ore.

Nimesulida se excretă în principal prin urină (aproximativ 50% din doza administrată). Numai 1-3% din doză se excretă ca nimesulidă netransformată. Hidroxinimesulida, principalul metabolit, se găsește numai ca și glucuronat. Aproximativ 29% din doză se excretată după metabolizare în materiile fecale.

Farmacocinetica nimesulidei rămâne neschimbată la vârstnici după administrare unică sau repetată.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei între 30-80 ml/min) comparativ cu voluntari sănătoși, după administrarea unei doze unice de nimesulidă s-a evidențiat similitudinea dintre concentrațiile plasmatice maxime ale nimesulidei și ale metabolitului său principal la ambele grupuri de pacienți. ASC și timpul de înjumătățire plasmatică beta au fost cu 50% mai mari la pacienții cu afecțiuni renale, cu toate acestea însă, întotdeauna în domeniul valorilor cinetice observate cu nimesulidă la voluntari sănătoși. Administrarea repetată nu a produs acumulare.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan cu nimesulidă în doze apropiate de valorile dozei toxice materne la om, nu s-a observat nici un semn teratogen sau embriotoxic potențial. La șobolan, nimesulida a afectat fertilitatea și a crescut mortalitatea puilor la începutul perioadei postnatale. La iepure, la doze apropiate de cele toxice s-a observat o creștere ușoară a riscului pierderii sarcinii post-implant precum și o dilatație a ventriculilor cerebrali.

Cu toate acestea, nu s-a observat nici o relație doză-răspuns terapeutic între medicament și tipul malformației individuale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Docusat de sodiu,  
hidroxipropilceluloză,  
lactoză monohidrat,  
amidon glicolat de sodiu,  
celuloză microcristalină,  
ulei vegetal hidrogenat,



stearat de magneziu.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din Al/PVC a 10 comprimate.

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MEDOCHEMIE LTD. - CIPRU

P.O. Box 51409, Limassol,

Cipru

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7762/2015/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.