

NEXEN[®] 100 mg

FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimé : boîte de 30, sous plaquettes thermoformées (PVC/ALU).

Granulés pour solution buvable en sachet-dose : 2 g en sachet-dose (papier PE/aluminium/SURLYN) ; boîte de 30.

COMPOSITION

Comprimé :

nimésulide 100 mg

Excipients : docusate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée (LUBRITAB), stéarate de magnésium.

Granulé pour solution buvable en sachet-dose :

nimésulide 100 mg

Excipients : cétomacrogol 1000, saccharose, acide citrique monohydraté, sucre compressible, arôme orange.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs aiguës.

Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse.

Dysménorrhées primaires.

Posologie et mode d'administration

La durée d'administration des comprimés ou des sachets NEXEN 100 mg devra être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques.

Adultes

100 mg deux fois par jour, soit un comprimé ou un sachet à 100 mg matin et soir, après les repas.

Coût traitement journalier : 0,50 €

Sujets âgés : il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé (voir rubrique propriétés pharmacocinétiques).

Enfants (moins de 12 ans) : Les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez ces patients (voir également rubrique contre-indications).

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, les comprimés ou les granulés

NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubriques contre-indications et propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisants hépatiques : Les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques (voir rubrique propriétés pharmacocinétiques).

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^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement (voir rubriques grossesse et allaitement et données de sécurité précliniques).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le risque d'effets indésirables peut être réduit en utilisant les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg pendant la durée la plus courte possible.

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

Dans de rares cas, les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg ont été associés à des réactions hépatiques graves, incluant de très rares cas dont l'issue a été fatale (voir également rubrique effets indésirables). Chez les patients recevant les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg 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 un abus d'alcool doivent être évités lors d'un traitement par les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg, car ils sont susceptibles de majorer le risque de réactions hépatiques.

Lors d'un traitement par les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg, 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 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 comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu (voir également rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, en particulier hémorragies et perforations gastro-intestinales, 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 rubrique contre-indications). Néanmoins, les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg ne sont 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 comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez la femme 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 les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg doit être envisagé (voir rubrique grossesse et allaitement).

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

Interactions pharmacodynamiques

Chez les patients sous warfarine, un autre anticoagulant de même type ou acide acétylsalicylique, le traitement par des comprimés ou des granulés NEXEN 100 mg peut majorer le risque de complications hémorragiques. Cette association n'est donc pas recommandée (voir également rubrique mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles sévères de la coagulation (voir également rubrique contre-indications). 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 comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg doit se faire avec prudence chez les insuffisants rénaux et cardiaques, comme indiqué à la rubrique mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

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 comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg 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 comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg et de substrats de cette enzyme peut majorer 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 le 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 accroître la néphrotoxicité des ciclosporines.

Effets d'autres médicaments sur le nimésulide

Des études in vitro ont révélé 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.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique contre-indications).

Comme tout AINS, l'administration de comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg n'est pas recommandée chez la femme souhaitant concevoir (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 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 rubrique données de sécurité précliniques) et aucune donnée appropriée n'est disponible sur l'utilisation de comprimés ou de granulés NEXEN 100 mg 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. Les comprimés ou les granulés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués en cas d'allaitement (voir rubriques contre-indications et données de sécurité précliniques).

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

L'effet des comprimés ou des granulés NEXEN 100 mg sur l'aptitude à la conduite des véhicules ou à l'utilisation de machines n'a pas été évalué. Toutefois, les patients ressentant des sensations d'ébriété, de vertiges ou de somnolence après avoir pris des comprimés ou des sachets NEXEN 100 mg devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

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 "Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 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>Investigations</i>	Fréquents	Élévation des enzymes hépatiques*

* fréquence basée sur les études cliniques

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'hémo-perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX NON STERODIENS
Code ATC : M01AX17

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques qui agit par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines.

Propriétés pharmacocinétiques

Le nimésulide est bien absorbé après une 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 rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 – 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 différencié 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 rubrique contre-indications).

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.

LISTE I

AMM 339 285-1 (1995, révisée 2004) - 30 comprimés
 339 286-8 (1995, révisée 2004) - 30 sachets-dose de 2 g

PRIX :

7,42 € (30 comprimés / 30 sachets-dose)

Remb. Séc. Soc à 35 %. Collect.

Traitement des douleurs aigus et dysménorrhées primaires non remboursées au 1^{er} mars 2005 (demande d'admission à l'étude).

Sous licence Helsinn Healthcare S.A, Suisse.

THERABEL LUCIEN PHARMA
123, rue Jules Guesde
92309 LEVALLOIS-PERRET cedex
Tél. : 01.47.56.69.00.