

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AULIN 100 mg comprimate

AULIN 100 mg granule pentru suspensie orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Aulin 100 mg*

Un comprimat conține nimesulidă 100 mg.

*Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală*

Un plic cu granule pentru suspensie orală conține nimesulidă 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză (comprimate) și zaharoză (granule pentru suspensie orală).  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

*Aulin 100 mg comprimate*

Comprimate rotunde de culoare alb-gălbui.

*Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală*

Pulbere granulară galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii acute (vezi pct. 4.2).

Tratamentul dismenoreei primare.

Nimesulida trebuie prescrisă doar ca tratament de linia a doua.

Decizia de a prescrie nimesulidă trebuie să se bazeze pe evaluarea riscului global al fiecărui pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Aulin trebuie să fie utilizat pe un interval de timp cât mai scurt, în funcție de situația clinică a pacientului.

Mai mult decât atât, reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pe cel mai scurt interval de timp necesar controlului simptomatologiei. (vezi pct. 4.4).

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

### Adulți

Doza recomandată este de 100 mg nimesulidă (un comprimat Aulin 100 mg sau un plic cu granule pentru suspensie orală Aulin) de două ori pe zi.

### Vârstnici

Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### Copii sub 12 ani

Aulin este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

### Adolescenți (12-18 ani)

Ținând cont de profilul farmacocinetic la adulți și a proprietăților farmacodinamice ale nimesulidei, nu este necesară ajustarea dozelor la acești pacienți.

### Insuficiență renală

Ținând cont de proprietățile farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) Aulin este contraindicat (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### Insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică este contraindicată administrarea de Aulin (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală

Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală: Granulele trebuie dizolvate într-un pahar cu apă.

Se recomandă ca Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală să fie luat după masă.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate cunoscută la nimesulidă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, rinită, urticarie, polipi nazali) la administrarea de acid acetilsalicilic sau alte medicamente AINS.
- Antecedente de reacții hepatotoxice la nimesulidă.
- Expunere concomitentă la substanțe cu potențial hepatotoxic.
- Alcoolism, dependență medicamentoasă.
- Antecedente de ulcerații sau hemoragii gastro-intestinale, asociate cu administrarea anterioară de tratament cu AINS.
- Ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragic (două sau mai multe episoade distincte de ulcerații sau sângerări dovedite).
- Hemoragii cerebrovasculare sau alte tipuri de hemoragii sau sângerări active.
- Tulburări severe de coagulare.
- Insuficiență cardiacă severă.
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență hepatică.
- Pacienți cu febră și/sau simptome asemănătoare gripei.
- Copii 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**

Administrarea concomitentă de Aulin 100 mg comprimate sau granule cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 nu este recomandată. În timpul tratamentului cu Aulin, pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze alte analgezice.

Riscul apariției reacțiilor adverse poate fi redus prin utilizarea nimesulidei 100 mg comprimate sau granule pentru o perioadă cât mai scurtă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se observă nici o ameliorare.

### **Efecte hepatice**

Rareori, s-a raportat că administrarea Aulin a fost asociată cu reacții hepatice grave, inclusiv cazuri foarte rare, letale (vezi, de asemenea, pct. 4.8). La pacienții la care, în timpul tratamentului cu Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală, apar simptome sugestive pentru afectarea hepatică (de exemplu: anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, urină închisă la culoare) sau pacienții la care apare modificarea testelor funcționale 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.

Dacă în timpul tratamentului cu nimesulidă pacienții prezintă febră și/sau simptome asemănătoare gripei, tratamentul trebuie întrerupt.

### **Efecte gastrointestinale**

*Hemoragii gastrointestinale, ulcerații și perforații:* hemoragii gastrointestinale, ulcerații/perforații, care pot fi letale, s-au raportat la administrarea tuturor AINS, oricând pe perioada tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de tulburări gastrointestinale.

La pacienții vârstnici și la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă au fost complicații cu hemoragie sau perforații (vezi cap 4.3), riscul de apariție al hemoragiilor gastrointestinale, ulcerațiilor sau perforației este mai mare la doze crescute de AINS. La acești pacienți tratamentul trebuie început cu doza cea mai mică disponibilă. La acești pacienți, precum și la pacienții cărora li se administrează concomitent doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care cresc riscul de apariție al efectelor gastrointestinale (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea concomitentă de medicamente protectoare (exemplu misprostol sau inhibitori ai pompei de protoni).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să anunțe medicului orice simptom neobișnuit de afectare abdominală (în special hemoragii gastrointestinale), care poate apărea mai ales la începutul tratamentului.

Hemoragii gastrointestinale sau ulcerații / perforații pot să apară în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale. Dacă apare hemoragia gastrointestinală sau ulcerația, administrarea nimesulidei trebuie să fie întreruptă. Nimesulida trebuie să fie administrată cu precauție la pacienții cu tulburări gastrointestinale, inclusiv antecedente de ulcer peptic, antecedente de hemoragie gastro-intestinală, colită ulceroasă sau boala Crohn.

Pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, medicamente care pot crește riscul de apariție al ulcerului sau hemoragiei gastrointestinale, cum sunt corticosteroizii, anticoagulantele (warfarina), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiplachetare cum este acidul acetilsalicilic trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care apar hemoragii gastrointestinale sau ulcerații la pacienții aflați în tratament cu Aulin 100 mg, comprimate sau granule.

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale în antecedente (colită ulcerativă sau boală Crohn), deoarece li se pot exacerba aceste afecțiuni (vezi pct 4.8 reacții adverse).

*Pacienții vârstnici:* la vârstnici reacțiile adverse la AINS apar cu o frecvență crescută, în special hemoragii și perforații gastrointestinale care pot fi letale (vezi pct. 4.2). Prin urmare, este recomandată o monitorizare clinică adecvată.

### **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 poate asocia cu retenție lichidiană și edeme.

Datele din studiile clinice și 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 Aulin.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau afecțiuni cerebrovasculare trebuie tratați cu Aulin numai după o 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 afecțiuni cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Deoarece nimesulida poate interfera cu funcția plachetară, trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu diateze hemoragice (vezi, de asemenea, pct. 4.3). Totuși, Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală nu este un înlocuitor al acidului acetilsalicilic în profilaxia unor afecțiuni cardiovasculare.

### **Efecte renale**

La pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă, se recomandă precauție, deoarece folosirea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală poate determina o deteriorare a funcției renale. În cazul în care se constată acest lucru, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5).

### **Reacții cutanate**

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Riscul cel mai mare de apariție al acestor reacții este la începutul tratamentului, debutul reacției fiind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea de Aulin 100 mg comprimate sau granule, trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor mucoaselor, sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Au fost raportate cazuri de erupție cu localizare fixă indusă medicamentos (ELFIM) în asociere cu utilizarea nimesulidei.

Nimesulida nu trebuie reintrodusă la pacienții cu antecedente de ELFIM asociată nimesulidei (vezi pct. 4.8).

### **Efecte asupra fertilității**

Utilizarea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală poate reduce fertilitatea la femei și nu se recomandă administrarea la femeile care încearcă să rămână gravide. Întreruperea tratamentului cu Aulin trebuie luată în considerare la femeile care au tulburări de fertilitate sau care sunt în cursul unei investigații pentru infertilitate (vezi pct. 4.6).

Aulin 100 mg comprimate 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.

Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazel-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### Interacțiuni farmacodinamice

#### Alte medicamente antiinflamatoare non steroidiene AINS

Administrarea concomitentă a Aulin 100 mg comprimate și granule pentru suspensie orală (vezi pct. 4.4) cu alte AINS, inclusiv acid acetilsalicilic la doze antiinflamatorii ( $\geq 1$  g ca doză unică sau  $\geq 3$  g ca doză totală zilnică) nu este recomandată.

#### *Corticosteroizi*

Risc crescut de hemoragii și ulcerații gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

#### *Anticoagulante*

Administrarea concomitentă de AINS crește acțiunea medicamentelor anticoagulante, cum este warfarina (vezi pct. 4.4)

Pacienții care utilizează warfarină sau alte medicamente anticoagulante au un risc crescut de complicații hemoragice, în timpul tratamentului cu Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală. De aceea, această asocieră nu se recomandă (vezi, de asemenea, pct. 4.4) și este contraindicată pacienților cu tulburări severe ale coagulării (vezi, de asemenea, pct. 4.3). Dacă această asocieră nu poate fi evitată, parametrii coagulării trebuie monitorizați atent.

*Medicamente anti-plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):* risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

*Diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie (inhibitori ai ECA) și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (AIIA):*

AINS pot reduce eficacitatea diureticelor și a altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală redusă (de exemplu pacienți deshidratați sau la subiecții vârstnici cu insuficiență renală), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și inhibitori de ciclo-oxigenază poate duce la deteriorarea progresivă a funcției renale, inclusiv la insuficiență renală acută, care este în mod normal, reversibilă.

Apariția acestor interacțiuni trebuie să fie luată în considerare la pacienții care trebuie să utilizeze Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală concomitent cu inhibitori ECA sau AIIA. În consecință, această administrare medicamentoasă concomitentă trebuie administrată cu precauție, în special la pacienții vârstnici. Este necesară hidratarea corectă a pacienților, precum și monitorizarea periodică a funcției renale după începerea tratamentului concomitent.

#### Interacțiuni farmacocinetice: acțiunea nimesulidei asupra farmacocineticii altor medicamente

##### *Furosemid*

La subiecții sănătoși, nimesulida scade tranzitor efectul furosemidului asupra excreției sodiului și, în mai mică măsură, a excreției potasiului și scade răspunsul la diuretic.

Administrarea concomitentă a nimesulidei și a furosemidului determină o scădere de aproximativ 20% a ASC și a excreției cumulative a furosemidului, fără să-i afecteze clearance-ul renal.

Administrarea concomitentă de Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală și furosemid necesită precauție la pacienții cu afecțiuni renale sau cardiace după cum sunt descrise la pct 4.4.

##### *Litiu*

S-a raportat că antiinflamatoarele nesteroidiene scad clearance-ul litiului, determinând valori plasmatică crescute și toxicitate. În cazul în care Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală este prescris unui pacient care utilizează tratament cu litiu, valorile plasmatică ale litiului trebuie monitorizate îndeaproape.

Potențialele interacțiuni farmacocinetice cu glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina și antiacidele (de exemplu combinații de aluminiu și hidroxid de magneziu) au fost studiate, de asemenea, *in vivo*. Nu au fost observate interacțiuni clinice relevante.

Nimesulida inhibă CYP2C9. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substrat pentru această enzimă, pot fi crescute dacă se administrează concomitent Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală este administrat cu mai puțin de 24 ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, deoarece concentrația plasmatică și, implicit, toxicitatea metotrexatului pot crește.

Datorită efectului lor asupra prostaglandinelor renale, inhibitorii de prostaglandin sintetază, de exemplu nimesulida, pot crește nefrotoxicitatea ciclosporinei.

Interacțiuni farmacocinetice: Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii nimesulidei  
Studii *in vitro* au pus în evidență deplasarea nimesulidei de pe situsurile de legare, de către tolbutamidă, acid salicilic și acid valproic. Totuși, deși există un posibil efect asupra concentrațiilor plasmatice, nu s-a demonstrat vreo semnificație clinică a acestor interacțiuni.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Administrarea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală este contraindicată în trimestrul al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

Similar altor antiinflamatoare nesteroidiene, Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală nu este recomandat femeilor care doresc să rămână gravide (vezi pct. 4.4).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un impact negativ asupra sarcinii și / sau dezvoltării embrionare / fetale. Rezultatele studiilor epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschisis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine, în prima etapă a sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a fost crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Riscul de apariție crește cu mărirea dozei și durata tratamentului.

La animale, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine provoacă o creștere a pierderii embrionare pre și postimplantare și a mortalității embrionare-fetale. În plus, o incidență crescută a malformațiilor diverse, inclusiv cardiovasculare, a fost raportată la animalele la care s-au administrat inhibitori ai sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

Studiile la iepuri au arătat o toxicitate atipică de reproducere (vezi pct. 5.3) și nu există date disponibile adecvate privind utilizarea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală la femeile gravide. Prin urmare, riscul potențial pentru om este necunoscut și de aceea administrarea medicamentului în timpul primelor două trimestre de sarcină nu este recomandată, cu excepția cazurilor în care acest lucru este strict necesar.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea Aulin 100 mg comprimate (sau 100 mg granule pentru suspensie orală) poate provoca oligohidramnios rezultat din disfuncția renală fetală. Acest lucru poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, Aulin 100 mg comprimate (sau 100 mg granule pentru suspensie orală) nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar.

În cazul în care se administrează Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală femeilor care încearcă să rămână gravide sau în timpul primelor două trimestre de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția ductului arterial trebuie luată în considerare după administrarea de Aulin 100 mg comprimate (sau 100 mg granule pentru suspensie orală) timp de câteva zile, începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea Aulin 100 mg comprimate (sau 100 mg granule pentru suspensie orală) trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul trimestrului al treilea de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune

• fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (a se vedea mai sus);

• mama și copilul nou-născut, la sfârșitul sarcinii, la:

- eventuala prelungire a timpului de sângerare, și un efect antiagregant plachetar care pot apărea chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care pot determina întârzierea sau prelungirea nașterii.

În consecință, administrarea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală este contraindicată în al treilea trimestru de sarcină.

Nu se cunoaște dacă nimesulida se excretă în laptele uman. Administrarea Aulin 100 mg comprimate sau granule pentru suspensie orală este contraindicată pe perioada alăptării (vezi pct. 4.3 și 5.3).

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

Nu s-au realizat studii despre efectele Aulin asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care au prezentat amețeli, vertij sau somnolență după ce au utilizat Aulin nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### a) *Descriere generală*

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la 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).

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost: edemul, hipertensiunea arterială și insuficiență cardiacă.

Foarte rar au fost raportate reacții buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt de natură gastrointestinală. Pot să apară ulcer peptic, perforații sau hemoragii gastrointestinale, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Mai puțin frecvent a fost observată, gastrita.

##### b) *Tabel al reacțiilor adverse*

Următoarea listă de reacții adverse se bazează pe studii clinice controlate\* (aproximativ 7800 pacienți) și pe supravegherea de după punerea pe piață, cu rata raportărilor clasificată astfel: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000) inclusiv cazurile izolate.

Tulburări hematologice	Rare	Anemie* Eozinofilie*
	Foarte rare	Trombocitopenie Pancitopenie Purpură
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 Encefalopatie (Sindrom Reye)
Tulburări oculare	Rare	Vedere încețoșată*
	Foarte rare	Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Vertij
Tulburări cardiace	Rare	Tahicardie*
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială*
	Rare	Hemoragii* Oscilații ale tensiunii arteriale * Bufeuri*
Tulburări respiratorii	Mai puțin frecvente	Dispnee*
	Foarte rare	Astm Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree* Greață* Vărsături*
	Mai puțin frecvente	Constipație* Flatulență* Sângerări gastrointestinale Ulcer duodenal și perforație Ulcer gastric și perforație
	Foarte rare	Gastrită* Durere abdominală Dispepsie Stomatită Melenă
Tulburări hepato-biliare (vezi 4.4 <i>Atenționări și precauții speciale</i> )	Frecvente	<u>Creșterea valorilor enzimelor hepatice</u>
	Foarte rare	Hepatită Hepatită fulminantă (inclusiv cazuri letale) Icter Colestază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit* Erupție cutanată tranzitorie* Transpirație abundentă*
	Rare	Eritem* Dermatită



	Foarte rare	Urticarie Angioedem Edem al feței Eritem polimorf Sindrom Stevens Johnson Necroliză epidermică toxică
	Cu frecvență necunoscută	<u>Eruptie cu localizare fixă indusă medicamentos (vezi pct. 4.4)</u>
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Disurie* Hematurie*
	Foarte rare	Retenție urinară* Insuficiență renală Oligurie Nefrită interstițială
Tulburări generale	Mai puțin frecvente	Edeme*
	Rare	Stare generală de rău * Astenie*
	Foarte rare	Hipotermie
Investigații diagnostice	Frecvent	

\* frecvența determinată pe baza studiilor clinice

#### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele care apar după supradozajul acut cu antiinflamatoare nesteroidiene sunt de obicei limitate la letargie, somnolență, greață, vărsături și dureri epigastrice, în general reversibile cu tratament suportiv. Pot apărea sângerări gastrointestinale. Poate apărea, rar, hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, deprimare respiratorie și comă. După administrarea terapeutică de AINS au fost raportate reacții anafilactoide și ele pot apărea după un supradozaj.

Pacienții trebuie tratați simptomatic și suportiv după supradozarea cu AINS. Nu există antidot specific. Nu există informații despre îndepărtarea nimesulidei prin hemodializă, dar, datorită gradului crescut de legare de proteinele plasmatică (până la 97,5%), dializa nu pare să fie utilă în cazurile de supradozaj. Vărsăturile sau administrarea de cărbune activat (60-100 g la adult) și/sau purgație prin laxative osmotice, pot fi indicate în primele 4 ore de la ingestie. Diureza forțată, alcalinizarea urinei, hemodializa sau transfuzia pot să nu fie utile datorită gradului mare de legare de proteinele plasmatică. Trebuie monitorizate funcțiile renală și hepatică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antiinflamatoare/antireumatice nesteroidiene; codul ATC: M01AX17.

Nimesulida este un medicament antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și antipiretice, care acționează ca un inhibitor de ciclooxigenază, enzimă implicată în sinteza prostaglandinelor.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nimesulida este bine absorbită după administrarea orală. O singură doză de 100 mg nimesulidă determină, în general, la adult o concentrație plasmatică maximă de 3-4 mg/l după 2-3 ore. ASC = 20-35 mg h/l. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic între aceste rezultate și cele apărute după administrarea a 100 mg nimesulidă de două ori pe zi timp de 7 zile.

Până la 97,5% se leagă de proteinele plasmatică.

Nimesulida este metabolizată în ficat pe multiple căi, inclusiv calea izoenzimei 2C9 produse de citocromul P450(CYP). De aceea, trebuie avut în vedere potențialul de interacțiune medicamentoasă în cazul administrării concomitente de medicamente metabolizate pe calea P450 (CYP) 2C9 (vezi 4.5). Principalul său metabolit este derivatul para-hidroxi, care este, de asemenea, activ farmacologic. Timpul până la apariția acestui metabolit în circulație este scurt (aproximativ 0,8 ore) dar constanta sa de formare nu este mare, fiind considerabil mai mică decât constanta de absorbție a nimesulidei. Hidroxi-nimesulida este singurul metabolit găsit în plasmă și este aproape complet conjugat.  $T_{1/2}$  este între 3,2 și 6 ore.

Nimesulida este excretată în principal prin urină (aproximativ 50% din doza administrată). Doar 1-3% este excretată nemodificată. Hidroxi-nimesulida, principalul metabolit, se găsește numai ca derivat glucuronat. Aproximativ 29% din doză, după metabolizare, este excretată prin fecale.

Profilul farmacocinetic al nimesulidei nu a fost modificat la vârstnici după administrarea de doze unice și repetate.

Într-un studiu experimental desfășurat la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min) comparativ cu voluntarii sănătoși, concentrația plasmatică maximă a nimesulidei și a principalului său metabolit nu a fost mai mare decât la voluntarii sănătoși. ASC și  $T_{1/2}$  beta au fost cu 50% mai mari, dar întotdeauna în limitele valorilor observate la voluntarii sănătoși. Administrarea repetată nu duce la acumulare.

Nimesulida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct 4.3).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri speciale la om, ținând cont de studiile convenționale de siguranță farmacologică, studiile de toxicitate după doze repetate și studiile privind potențialul genotoxic și carcinogen.

Studiile de toxicitate după doze repetate au arătat că nimesulida are toxicitate gastro-intestinală, renală și hepatică.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere s-au observat efecte embriotoxice și teratogene (malformații ale scheletului, dilatație a ventriculilor cerebrali) la iepure dar nu și la șobolan, la doze netoxice pentru mamă. La șobolan s-a observat creșterea mortalității puilor în perioada postnatală precoce, fiind puse în evidență reacții adverse ale nimesulidei asupra procesului de reproducere.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

*Aulin 100 mg comprimate*

Docusat de sodiu

Hidroxipropilceluloză

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu

Celuloză microcristalină  
Ulei vegetal hidrogenat  
Stearat de magneziu

*Aulin granule pentru suspensie orală*

Zaharoză

Amidon de porumb

Glucoză lichidă atomizată

Macrogol cetostearil eter

Acid citric anhidru

Aromă de portocală

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

*Aulin 100 mg comprimate*

5 ani

*Aulin granule pentru suspensie orală*

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Aulin 100 mg comprimate*

Blister din PVC cu folie de aluminiu termosudată.

Cutii cu 6, 9, 10, 15, 20, 30 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

*Aulin granule pentru suspensie orală*

Plic laminat a câte 2 g granule constând din aluminiu, hârtie și polietilenă sau aluminiu, hârtie, polietilenă și folie Surlyn.

Cutii cu 6, 9, 14, 15, 18 și 30 plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Nu sunt necesare.

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

Angelini Pharma Österreich GmbH

Brigittenauer Lände 50-54

1200 Viena, Austria

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*Aulin 100 mg comprimate*

6646/2014/01-06

*Aulin 100 mg granule pentru suspensie orală*

6647/2014/01-06

**9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI**

Reînnoire autorizație Iulie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2023