

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse.

NIMESULIDE DOC Generici 100 mg granulato per sospensione orale.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di nimesulide.

Ogni bustina di granulato per sospensione orale contiene 100 mg di nimesulide.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, granulato per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del dolore acuto (vedere paragrafo 4.2).

Dismenorrea primaria.

Nimesulide deve essere prescritto solo come trattamento di seconda linea. La decisione di prescrivere nimesulide deve basarsi su una valutazione dei rischi complessivi per il singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) deve essere usato per il minor tempo possibile, in base alle esigenze cliniche. Inoltre, gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose minima efficace per il minor tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La durata massima di un ciclo di trattamento con nimesulide è di 15 giorni.

##### Adulti

100 mg due volte al giorno dopo i pasti.

##### Anziani

Nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera (vedere paragrafo 5.2).

##### Bambini (<12 anni)

NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.3).

##### Adolescenti (da 12 a 18 anni)

Sulla base del profilo cinetico negli adulti e delle caratteristiche farmacodinamiche di nimesulide, non è necessario modificare la dose in questi pazienti.

#### Insufficienza renale

Sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min); NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è invece controindicato in caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### Insufficienza epatica

L'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a nimesulide o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto. Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria, polipi nasali) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.

Esposizione concomitante ad altre sostanze potenzialmente epatotossiche. Alcolismo, dipendenza da droghe.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione legata a precedenti trattamenti con FANS.

Emorragia/ulcera peptica ricorrente attiva o avuta in passato (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Emorragia cerebrovascolare o altra emorragia o patologie emorragiche in corso.

Disturbi gravi della coagulazione.

Scompenso cardiaco grave.

Insufficienza renale grave.

Insufficienza epatica.

Pazienti con febbre e/o sintomi influenzali.

Bambini al di sotto dei 12 anni.

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2. Inoltre, ai pazienti deve essere consigliato di astenersi dall'assumere altri analgesici concomitanti.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la minima dose efficace per il minor tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2)

Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

### **Effetti epatici**

In rari casi è stata riportata un'associazione tra nimesulide e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni casi fatali molto rari (vedere anche paragrafo 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, affaticamento, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non devono più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.

Nel caso in cui, nei pazienti che assumono nimesulide, compaiano febbre e/o sintomi simil-influenzali, il trattamento deve essere interrotto.

### **Effetti gastrointestinali**

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione che possono essere fatali.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi crescenti di FANS in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. La terapia combinata con agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per coloro che, in concomitanza, assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

In qualsiasi momento durante il trattamento si possono manifestare emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali con o senza sintomi di preavviso o precedenti eventi gastrointestinali. Se si manifestano emorragie o ulcere gastrointestinali, si deve sospendere il trattamento con nimesulide. Nimesulide deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Cautela deve essere consigliata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina o agenti antiaggreganti piastrinici come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Di conseguenza, è consigliato un adeguato monitoraggio clinico.

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché sono stati riportati ritenzione idrica ed edema in associazione alla terapia con FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Non ci sono sufficienti dati per escludere tale rischio con NIMESULIDE DOC Generici.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con nimesulide soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (per es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, deve essere usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche paragrafo 4.3). NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

### **Effetti renali**

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso (vedere anche paragrafo 4.5).

### **Reazioni cutanee**

Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a maggior rischio nelle prime fasi della terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella

maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Casi di eruzione fissa da farmaci (*fixed drug eruption*, FDE) sono stati segnalati con nimesulide. Il trattamento con nimesulide non deve essere ripreso in pazienti con anamnesi positiva per FDE correlata a nimesulide (vedere paragrafo 4.8).

### **Effetti sulla fertilità**

L'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che tentano di avere una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento con NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) (vedere paragrafo 4.6).

NIMESULIDE DOC Generici compresse contiene lattosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio.

NIMESULIDE DOC Generici granulato per sospensione orale contiene sorbitolo e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al fruttosio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Altri farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS)*

L'uso contemporaneo di NIMESULIDE DOC Generici (vedere paragrafo 4.4) con altri farmaci antinfiammatori non-steroidi, incluso l'acido acetilsalicilico somministrato a dosi antinfiammatorie ( $\geq 1$  g come dose singola o  $\geq 3$  g come quantitativo giornaliero totale) non è raccomandato.

#### *Corticosteroidi*

Aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anticoagulanti*

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che ricevono warfarin o simili agenti anticoagulanti presentano un più alto rischio di complicanze emorragiche se trattati con NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale). L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con disturbi gravi della coagulazione (vedere anche paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

*Antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs)*

Aumentato rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIA)*

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale ridotta (per es. pazienti disidratati o soggetti anziani con funzione renale ridotta) la somministrazione concomitante di un ACE inibitore e di inibitori della cicloossigenasi può accentuare la compromissione della funzione renale, inclusa la possibilità di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile.

Queste interazioni devono essere prese in considerazione in pazienti che devono assumere NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) in associazione con ACE inibitori o AIIA. Pertanto la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve valutare la possibilità di monitorare la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e successivamente su base periodica.

Interazioni farmacocinetiche: effetto di nimesulide sulla farmacocinetica di altri farmaci

*Furosemide*

Nei soggetti sani, nimesulide riduce transitoriamente l'effetto di furosemide sull'escrezione del sodio e, in misura minore, sull'escrezione del potassio e riduce la risposta diuretica.

La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione dell'AUC (di circa il 20%) e dell'escrezione totale di furosemide, senza compromettere la clearance renale di quest'ultima.

L'uso concomitante di furosemide e di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

*Litio*

È stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la clearance del litio e questo comporta elevati livelli plasmatici e tossicità da litio. Se si prescrive NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare attentamente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarin, digossina, cimetidina e un preparato antiacido (una combinazione di idrossido di alluminio e magnesio). Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Nimesulide inibisce il CYP2C9. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che vengono metabolizzate da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale).

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotressato perché i livelli sierici di metotressato possono aumentare e quindi la tossicità di questo farmaco può essere maggiore.

Dato il loro effetto sulle prostaglandine renali, gli inibitori delle sintetasi delle prostaglandine come nimesulide possono aumentare la nefrotossicità delle ciclosporine.

#### Interazioni farmacocinetiche: effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di nimesulide

Studi in vitro hanno dimostrato che tolbutamide, acido salicilico e acido valproico spostano la nimesulide dai siti di legame. Comunque, nonostante un possibile effetto sui livelli plasmatici di nimesulide, queste interazioni non sono risultate clinicamente significative.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Come per gli altri FANS, l'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) non è consigliato nelle donne che tentano di avere una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può avere un impatto negativo sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un più alto rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso, nelle prime fasi della gravidanza, di un inibitore della sintesi delle prostaglandine. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1.5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post impianto e di mortalità embrio/fetale. Inoltre, un'aumentata incidenza di varie malformazioni, incluse quella cardiovascolare, è stata riportata in animali a cui durante il periodo di organogenesi erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine.

Studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere paragrafo 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di NIMESULIDE DOC Generici 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) nelle donne in gravidanza.

Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di NIMESULIDE DOC Generici può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio

del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, NIMESULIDE DOC Generici non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se NIMESULIDE DOC Generici è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a nimesulide per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con nimesulide deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, NIMESULIDE DOC Generici è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Non è noto se nimesulide viene escreto nel latte umano. NIMESULIDE DOC Generici è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto NIMESULIDE DOC Generici dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **a) Descrizione generale**

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). (vedere paragrafo 4.4)

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con i FANS.

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni bollose incluse Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione di nimesulide sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

### **b) Tabella degli effetti indesiderati**

Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati di sperimentazioni cliniche controllate\* (su circa 7.800 pazienti) e sui dati di farmacovigilanza. I casi riportati sono classificati come molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rari (>1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000) e con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Rari	Iperkaliemia*
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
<i>Patologie dell'occhio</i>	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Molto rari	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	Rari	Tachicardia*
<i>Patologie vascolari</i>	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Sanguinamento gastrointestinale Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
	Molto rari	Gastrite* Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena
<i>Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)</i>	Comuni	Aumento dei livelli degli enzimi epatici
	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comuni	Prurito* Eruzioni* Aumento della sudorazione*
	Rari	Eritema* Dermatite*
	Molto rari	Orticaria Edema angioneurotico Edema del viso Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
	Frequenza non nota	Eruzione fissa da farmaci (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Rari	Disuria* Ematuria*
	Molto rari	Ritenzione urinaria* Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
<i>Esami diagnostici</i>	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

\* dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi associati a sovradosaggio acuto di FANS si limitano di solito a sonnolenza, torpore, nausea, vomito e dolori epigastrici, generalmente reversibili con terapia di supporto. Si possono manifestare emorragie gastrointestinali. Si possono manifestare anche, sia pur raramente, ipertensione, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria e coma. Dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche sono state riportate reazioni di anafilassi, che si potrebbero manifestare anche dopo sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio da FANS i pazienti vanno gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Non sono disponibili informazioni sull'eliminazione di nimesulide tramite emodialisi: dato il suo grado elevato di legame alle proteine plasmatiche (fino al 97,5%), è improbabile che la dialisi risulti utile in caso di sovradosaggio. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti) e/o i catartici osmotici possono essere indicati, se somministrati entro 4 ore in pazienti con sintomi da sovradosaggio o che hanno assunto elevate dosi di nimesulide. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o l'emoperfusione possono non risultare utili a causa del legame elevato con le proteine. Occorre monitorare la funzionalità renale ed epatica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei.

Codice ATC: M01AX17

La nimesulide è un farmaco anti-infiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche e antipiretiche che agisce inibendo l'enzima ciclo-ossigenasi che sintetizza le prostaglandine.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Compresse e granulato per sospensione orale*

Nimesulide viene ben assorbita dopo la somministrazione orale. Dopo una dose singola di 100 mg di nimesulide, negli adulti si raggiunge il livello massimo nel plasma di 3-4 mg/L dopo 2-3 ore. AUC = 20 - 35 mg h/L. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra questi valori e quelli registrati dopo la somministrazione di 100 mg due volte al giorno per 7 giorni.

Fino al 97,5% del farmaco si lega alle proteine plasmatiche.

Nimesulide viene ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso diverse vie, inclusi gli isoenzimi CYP2C9 del citocromo P450. Sussiste pertanto una potenziale interazione farmacologica con farmaci metabolizzati da CYP2C9 (vedere paragrafo 4.5). Il metabolita principale è il para-idrossi derivato che è anch'esso attivo farmacologicamente. Il tempo alla comparsa del metabolita in circolo è breve (circa 0,8 ore), ma la sua costante di formazione non è elevata ed è notevolmente inferiore alla costante di assorbimento di nimesulide. L'idrossinimesulide è il solo metabolita trovato nel plasma ed è quasi completamente coniugato. Il suo  $T_{1/2}$  varia da 3,2 a 6 ore.

Nimesulide viene escreta principalmente nelle urine (circa il 50% della dose somministrata). Solo l'1-3% viene escreto come farmaco non modificato. L'idrossinimesulide, il metabolita principale, si trova solo come glicuronato. Circa il 29% della dose viene escreta metabolizzata nelle feci.

Il profilo cinetico di nimesulide non cambia negli anziani sia dopo dose singola e ripetute.

In uno studio sperimentale con singola somministrazione svolto su pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min) vs. volontari sani, i picchi plasmatici di nimesulide e del suo metabolita principale non erano superiori a quelli dei volontari sani. AUC e t<sub>1/2</sub> beta erano del 50% superiori, ma comunque sempre nell'intervallo di variabilità dei valori cinetici osservati per nimesulide nei volontari sani. La somministrazione ripetuta non ha determinato accumulo.

Nimesulide è controindicata in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia sulla sicurezza, tossicità di dosi ripetute, genotossicità e potenziale oncogeno.

Negli studi di tossicità con dosi ripetute, nimesulide ha mostrato tossicità gastrointestinale, renale ed epatica.

Negli studi di tossicità riproduttiva sono stati osservati segni di potenziale teratogeno o embriotossico (malformazioni scheletriche, dilatazione dei ventricoli cerebrali) nei conigli, ma non nei ratti, trattati fino a livelli di dose non tossici per le madri. Nei ratti, sono stati osservati un aumento della mortalità nella prole nel primo periodo postnatale ed effetti indesiderati sulla fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

La compressa contiene: Cellulosa microcristallina, Amido di mais, Lattosio, Sodio laurilsolfato, Magnesio stearato, Compritol 888 ATO.

La bustina contiene: Acido citrico monoidrato, Poliossietilenglicole 4000, Maltodestrina, Aroma arancio, Sorbitolo, Cetomacrogol 1000.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Comprese: blister costituito dall'accoppiamento di una lamina in PVC e alluminio, 100 mg confezione da 30 compresse.

Granulato per sospensione orale: granulato ripartito in bustine di carta/alluminio/polietilene, confezione da 30 bustine.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

100 mg compresse – 30 compresse: AIC n. 033578016

30 bustine di granulato per sospensione orale 100 mg: AIC n. 033578042

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Giugno 2009.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**