RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse
Nimesulide ratiopharm 100 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di nimesulide.
Eccipienti con effetti noti: lattosio, olio di ricino idrogenato.

Ogni bustina di granulato per sospensione orale contiene 100 mg di nimesulide.
Eccipienti con effetti noti: saccarosio, sorbitolo contenuto nell'aroma di arancio (questo medicinale contiene circa 40 mg di sorbitolo per bustina).
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

Posologia

Nimesulide ratiopharm 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.

Popolazioni speciali
Anziani:
Nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Bambini (<12 anni):

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nimesulide ratiopharm 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 ratiopharm 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Modo di somministrazione
Uso orale.
Assumere il medicinale dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a nimesulide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 acido acetilsalicilico 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'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Nimesulide ratiopharm 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 di liquidi 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 dati sufficienti per escludere tale rischio con Nimesulide ratiopharm.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 usato con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere paragrafo 4.3). Nimesulide ratiopharm 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.5).

Effetti cutanei
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 ratiopharm 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.
Sono stati inoltre segnalati, con nimesulide, casi di eruzione fissa da farmaci (*fixed drug eruption*, FDE).
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 ratiopharm 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) (vedere paragrafo 4.6).

Nimesulide ratiopharm compresse contiene:
- **lattosio**: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;
- meno di 1 mmol di **sodio** (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio";
- **olio di ricino idrogenato**: può causare disturbi gastrici e diarrea.

Nimesulide ratiopharm granulato per sospensione orale contiene:
- **saccarosio**: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- **sorbitolo**: l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Altri farmaci antinfiammatori non-steroidei (FANS)

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'uso contemporaneo di Nimesulide ratiopharm (vedere paragrafo 4.4) con altri farmaci antinfiammatori non-steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico somministrato a dosi antinfiammatorie (≥ 1 g come dose singola o ≥ 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 ratiopharm 100 mg compresse (o granulato per sospensione orale). L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con disturbi gravi della coagulazione (vedere paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare attentamente 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 quello 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 ciclossigenasi può accentuare la compromissione della funzionalità 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 ratiopharm 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.

<u>Interazioni farmacocinetiche: effetto di nimesulide sulla farmacocinetica di altri farmaci</u>

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 ratiopharm 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 ratiopharm 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 metabolizzati da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o granulato per sospensione orale).

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotrexato perché i livelli sierici di metotrexato 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 spiazzano 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

Gravidanza

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, nella prima fase della gravidanza, di un inibitore della sintesi delle prostaglandine. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato 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, inclusa 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 ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) nelle donne in gravidanza. Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) potrebbe 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, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre di gravidanza, la maggior parte delle quali risolte dopo l'interruzione del trattamento. Quindi, il rischio potenziale per l'essere umano è sconosciuto ed è sconsigliata la prescrizione del farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza, se non in casi strettamente necessari. Se Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è usato da una donna che cerca una gravidanza, o durante il primo o secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. In seguito all'esposizione a Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. Nel caso in cui venisse riscontrato oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) deve essere interrotto.

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

- il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- - disfunzione renale(vedere sopra);la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- un possibile prolungamento del tempo di sanguinamento e un effetto antiaggregante piastrinico che può presentarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento
Non è noto se nimesulide viene escreto nel latte umano. Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse (o 100 mg granulato per sospensione orale) è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità
Come per gli altri FANS, l'uso di Nimesulide ratiopharm 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).

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

Non sono stati condotti studi riguardo gli effetti di Nimesulide ratiopharm sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto Nimesulide ratiopharm 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 con trattamenti con 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 ratiopharm 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 7.800 pazienti circa) e sui dati di farmacovigilanza. I casi riportati sono classificati come molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), inclusi i casi isolati.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia* Eosinofilia*
	Molto raro	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità*
	Molto raro	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Iperkaliemia*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia* Eosinofilia*
	Molto raro	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Disturbi psichiatrici	Raro	Ansia* Nervosismo* Incubo*
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiro*
	Molto raro	Cefalea Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata*
	Molto raro	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto raro	Vertigine
Patologie cardiache	Raro	Tachicardia*
Patologie vascolari	Non comune	Ipertensione*
	Raro	Emorragia* Vampata di calore*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea*
	Molto raro	Asma Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comune	Stipsi* Flatulenza* Emorragia gastrointestinale Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
	Molto raro	Gastrite* Dolore addominale Dispepsia Stomatite Melena
Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")		
	Molto raro	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Itterizia Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito* Eruzione cutanea* Iperidrosi*
	Raro	Eritema* Dermatite*
	Molto raro	Orticaria Angioedema Edema della faccia Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
	Non nota	Eruzione fissa da farmaci (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie	Raro	Disuria* Ematuria*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia* Eosinofilia*
	Molto raro	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
	Molto raro	Ritenzione di urina* Insufficienza renale Oliguria Nefrite tubulo-interstiziale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema*
	Raro	Malessere* Astenia*
	Molto raro	Ipotermia
Esami diagnostici	Comune	Enzima epatico aumentato*
	Raro	Pressione arteriosa anormale*

** 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei, codice ATC: M01AX17.

La nimesulide è un farmaco antiinfiammatorio 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 =

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 t½ 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 t½ 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

Nimesulide ratiopharm 100 mg compresse:
Docusato sodico, idrossipropilcellulosa, lattosio, carbossimetilamido sodico, cellulosa microcristallina, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato.

Nimesulide ratiopharm 100 mg granulato per sospensione orale:
Cetomacrogol 1000, saccarosio, maltodestrina, acido citrico, aroma di arancio (contenente sorbitolo).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse
Le compresse vengono confezionate in blister opaco di PVC/Al; il blister viene introdotto, unitamente al foglietto illustrativo, in astuccio di cartone litografato.
Astuccio da 30 compresse da 100 mg.

Granulato per sospensione orale
Il granulato viene ripartito in bustine a triplo strato di carta/alluminio/polietilene.
Astuccio da 30 bustine da 100 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, Ulm (Germania).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nimesulide-ratiopharm 100 mg compresse	AIC n. 033673017
Nimesulide-ratiopharm 100 mg granulato per sospensione orale:	AIC n. 033673029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).