

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC e` quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti nimesulide. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**NIMESULIDE COMPRESSE, COMPRESSE SOLUBILI, COMPRESSE EFFERVESCENTI,
COMPRESSE RIVESTITE, CAPSULE, CAPSULE RIGIDE 100 MG
NIMESULIDE GRANULATO O POLVERE 50/100 MG PER SOSPENSIONE ORALE
NIMESULIDE 1%, 2% O 5% SOSPENSIONE ORALE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< DENOMINAZIONE COMMERCIALE DEL PRODOTTO >

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa, compressa solubile, compressa effervescente, compressa rivestita, capsula, capsula rigida contiene 100 mg di nimesulide.

Ogni bustina contiene 50 o 100 mg di nimesulide.

Sospensione orale contenente 10mg, 20mg o 50 mg per ml.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, compresse solubili, compresse effervescenti, compresse rivestite: < Specifica per azienda>.

Granulato o polvere per sospensione orale: < Specifica per azienda>.

Capsule, capsule rigide: < Specifica per azienda>.

Sospensione orale: < Specifica per azienda>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto.

Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<Specialità a base di nimesulide> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti:

Compresse, compresse solubili, compresse effervescenti, compresse rivestite, capsule, capsule rigide di nimesulide da 100 mg, granulato o polvere da 50 mg e 100 mg, 1%, 2% o 5% sospensione orale: 100 mg b.i.d. dopo i pasti.

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

Bambini (<12 anni): <Specialità a base di nimesulide> 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), <specialità a base di nimesulide> 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 <specialità a base di nimesulide> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.

Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.

Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.

Disturbi gravi della coagulazione.

Scompenso cardiaco grave.

Insufficienza renale grave.

Insufficienza epatica.

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 opportune precauzioni d'impiego

Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <specialità a base di nimesulide> per il minor tempo possibile.

Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra < specialità a base di nimesulide > e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso (vedere anche paragrafo 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.

Durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.

Durante la terapia con <specialità a base di nimesulide>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.

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, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <specialità a base di nimesulide> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento (vedere anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri prodotti farmaceutici e altre forme di interazione").

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche paragrafo 4.3). <Specialità a base di nimesulide> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.

L'uso di <specialità a base di nimesulide> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano 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 <specialità a base di nimesulide> (vedere paragrafo 4.6).

Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <specialità a base di nimesulide>. L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione (vedere anche paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici

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

La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione (di circa il 20%) dell'AUC e dell'escrezione totale di furosemide, senza comprometterne la *clearance* renale. L'uso concomitante di furosemide e di <specialità a base di nimesulide> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci:

E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <specialità a base di nimesulide> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, 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 <specialità a base di nimesulide>.

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 causando una maggiore tossicità del farmaco.

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

Effetti di altri farmaci su nimesulide:

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di <specialità a base di nimesulide> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Come per gli altri FANS, l'uso di <specialità a base di nimesulide> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di

insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.

Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere paragrafo 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <specialità a base di nimesulide> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se <specialità a base di nimesulide> viene secreto nel latte umano. <Specialità a base di nimesulide> è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <specialità a base di nimesulide> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <specialità a base di nimesulide> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 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 con i casi riportati 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), inclusi i casi isolati.

<i>Sangue</i>	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
<i>Sistema immunitario</i>	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
<i>Disordini del metabolismo e della nutrizione</i>	Rari	Iperkaliemia*
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
<i>Disordini del sistema nervoso</i>	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
<i>Disturbi oculari</i>	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
<i>Apparato uditivo e vestibolare</i>	Molto rari	Vertigini
<i>Disturbi cardiaci</i>	Rari	Tachicardia*
<i>Sistema vascolare</i>	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa * Vampate di calore *
<i>Disturbi respiratori</i>	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
<i>Sistema epatobiliare (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze e precauzioni d’uso speciali”)</i>	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
Cute e annessi	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
<i>Sistema urinario</i>	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
<i>Disordini generali</i>	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
<i>Esami di laboratorio</i>	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

* dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche

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

Gruppo farmacoterapico:
ATC codice: 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

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 $t_{1/2}$ 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**
 - 6.2 Incompatibilità**
 - 6.3 Periodo di validità**
 - 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**
 - 6.5 Natura e contenuto del contenitore**
 - 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NIMESULIDE- β -CICLODESTRINA 400 MG COMPRESSE
NIMESULIDE- β -CICLODESTRINA 400 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< DENOMINAZIONE COMMERCIALE DEL PRODOTTO >

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa e bustina contiene 400 mg di nimesulide- β -ciclodestrina, corrispondente a 100 mg di nimesulide.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse : < Specifica per azienda>.

Granulato per sospensione orale: < Specifica per azienda>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto.

Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<Specialità a base di nimesulide> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti:

400 mg nimesulide- β -ciclodestrina bustina e compressa: (=100 mg nimesulide) b.i.d. dopo i pasti.

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

Bambini (<12 anni): <Specialità a base di nimesulide> 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), <specialità a base di nimesulide> 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 <specialità a base di nimesulide> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.

Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.

Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.

Disturbi gravi della coagulazione.

Scompenso cardiaco grave.

Insufficienza renale grave.

Insufficienza epatica.

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 opportune precauzioni d'impiego

Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <specialità a base di nimesulide> per il minor tempo possibile.

Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra < specialità a base di nimesulide > e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso (vedere anche paragrafo 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.

Durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.

Durante la terapia con <specialità a base di nimesulide>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.

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, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <specialità a base di nimesulide> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento (vedere anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri prodotti farmaceutici e altre forme di interazione").

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche paragrafo 4.3). <Specialità a base di nimesulide> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.

L'uso di <specialità a base di nimesulide> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano 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 <specialità a base di nimesulide> (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicitanze emorragiche se trattati con <specialità a base di nimesulide>. L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione (vedere anche paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici

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

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

L'uso concomitante di furosemide e di <specialità a base di nimesulide> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci:

E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <specialità a base di nimesulide> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, 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 <specialità a base di nimesulide>.

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 causando una maggiore tossicità del farmaco.

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

Effetti di altri farmaci su nimesulide:

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di <specialità a base di nimesulide> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Come per gli altri FANS, l'uso di <specialità a base di nimesulide> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.

Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere paragrafo 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <specialità a base di nimesulide> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se <specialità a base di nimesulide> viene secreto nel latte umano. <Specialità a base di nimesulide> è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <specialità a base di nimesulide> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <specialità a base di nimesulide> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 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 con i casi riportati 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), inclusi i casi isolati.

<i>Sangue</i>	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
<i>Sistema immunitario</i>	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
<i>Disordini del metabolismo e della nutrizione</i>	Rari	Iperkaliemia*
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
<i>Disordini del sistema nervoso</i>	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
<i>Disturbi oculari</i>	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
<i>Apparato uditivo e vestibolare</i>	Molto rari	Vertigini
<i>Disturbi cardiaci</i>	Rari	Tachicardia*
<i>Sistema vascolare</i>	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
<i>Disturbi respiratori</i>	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
<i>Sistema epatobiliare (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze e precauzioni d’uso speciali”)</i>	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
<i>Cute e annessi</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
<i>Sistema urinario</i>	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
<i>Disordini generali</i>	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
<i>Esami di laboratorio</i>	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

* dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche

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

Gruppo farmacoterapico:
ATC codice: 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

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.

Dopo singola somministrazione, nimesulide- β -ciclodestrina 400 mg bustine è risultata essere bioequivalente (in termini di AUC e Cmax) a 100 mg <specialità a base di nimesulide> bustine. Inoltre il $t_{1/2}$ è risultato quasi identico per le due formulazioni, mentre il Tmax è stato di circa 1,5 e 2,5 ore rispettivamente per nimesulide- β -ciclodestrina bustine e <specialità a base di nimesulide> bustine, mostrando che nimesulide betaciclodestrina è più rapidamente assorbita.

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 $t_{1/2}$ 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

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
NIMESULIDE 100 MG O 200 MG SUPPOSTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< DENOMINAZIONE COMMERCIALE DEL PRODOTTO >

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni supposta contiene 100 mg o 200 mg di nimesulide.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte: < Specifica per azienda>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto.

Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<Specialità a base di nimesulide> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti:

Supposte da 100 mg o 200 mg di nimesulide: 200 mg due volte al giorno.

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

Bambini (<12 anni): <Specialità a base di nimesulide> 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), <specialità a base di nimesulide> 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 <specialità a base di nimesulide> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.

Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.

Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.

Disturbi gravi della coagulazione.

Scompenso cardiaco grave.

Insufficienza renale grave.

Insufficienza epatica.

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 opportune precauzioni d'impiego

Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <specialità a base di nimesulide> per il minor tempo possibile.

Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra < specialità a base di nimesulide > e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso (vedere anche paragrafo 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.

Durante il trattamento con <specialità a base di nimesulide> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.

Durante la terapia con <specialità a base di nimesulide>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.

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, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <specialità a base di nimesulide> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento (vedere anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri prodotti farmaceutici e altre forme di interazione").

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche paragrafo 4.3). <Specialità a base di nimesulide> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.

L'uso di <specialità a base di nimesulide> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano 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 <specialità a base di nimesulide> (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <specialità a base di nimesulide>. L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione (vedere anche paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici

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

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

L'uso concomitante di furosemide e di <specialità a base di nimesulide> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci:

E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <specialità a base di nimesulide> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, 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 <specialità a base di nimesulide>.

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 causando una maggiore tossicità del farmaco.

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

Effetti di altri farmaci su nimesulide:

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di <specialità a base di nimesulide> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Come per gli altri FANS, l'uso di <specialità a base di nimesulide> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.

Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere paragrafo 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <specialità a base di nimesulide> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se <specialità a base di nimesulide> viene secreto nel latte umano. <Specialità a base di nimesulide> è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <specialità a base di nimesulide> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <specialità a base di nimesulide> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 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 con i casi riportati 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), inclusi i casi isolati.

<i>Sangue</i>	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
<i>Sistema immunitario</i>	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
<i>Disordini del metabolismo e della nutrizione</i>	Rari	Iperkaliemia*
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
<i>Disordini del sistema nervoso</i>	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
<i>Disturbi oculari</i>	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
<i>Apparato uditivo e vestibolare</i>	Molto rari	Vertigini
<i>Disturbi cardiaci</i>	Rari	Tachicardia*
<i>Sistema vascolare</i>	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
<i>Disturbi respiratori</i>	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
<i>Sistema epatobiliare (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze e precauzioni d’uso speciali”)</i>	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
<i>Cute e annessi</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
<i>Sistema urinario</i>	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
<i>Disordini generali</i>	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
<i>Esami di laboratorio</i>	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

* dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche

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

Gruppo farmacoterapico:
ATC codice: 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

Dopo singola somministrazione di una supposta da 200 mg di <specialità a base di nimesulide> viene raggiunto in 4 ore un picco plasmatico di circa 2 mg/L, con un AUC medio di 27 mg h/L. I corrispondenti valori allo steady state sono stati: C_{max} circa 3 mg/L; T_{max}= 4 ore e AUC di 25 mg h/L. Inoltre le supposte di <specialità a base di nimesulide> 200 mg si sono dimostrate bioequivalenti a <specialità a base di nimesulide> 100 mg compresse, malgrado un più lungo T_{max} ed un ridotto C_{max}.

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_½ 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_{1/2} 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**
 - 6.2 Incompatibilità**
 - 6.3 Periodo di validità**
 - 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**
 - 6.5 Natura e contenuto del contenitore**
 - 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
NIMESULIDE GEL 3% / CREMA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< DENOMINAZIONE COMMERCIALE DEL PRODOTTO > gel /crema 3%

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimesulide gel/ crema 3% contiene 3% p/p di nimesulide (1 g di gel/ crema contiene 30 mg di nimesulide)

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel: < Specifica per azienda>.

Crema: < Specifica per azienda>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico del dolore associato a distorsioni e tendiniti traumatiche acute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Applicare 2 o 3 volte al giorno uno strato sottile di nimesulide gel/ crema 3% sulla zona interessata (di solito 3 g, corrispondenti a una striscia lunga 6-7 cm) massaggiando fino a completo assorbimento.

Durata del trattamento: 7 – 15 giorni.

Bambini al di sotto dei 12 anni: nimesulide gel/ crema 3% non è stato studiato nei bambini. Non sono state quindi determinate la sicurezza e l'efficacia e il prodotto non va usato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli altri eccipienti nel gel/ crema .

Uso in pazienti in cui l'aspirina o altri prodotti farmaceutici che inibiscono la sintesi delle prostaglandine hanno indotto reazioni allergiche come rinite, orticaria o broncospasmo.

Uso sulla pelle lacerata o disepitelizzata o in presenza di infezioni locali.

Uso insieme ad altre creme topiche.

Uso nei bambini al di sotto dei 12 anni.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Nimesulide gel/ crema 3% non va applicato su lesioni cutanee o ferite aperte.

Nimesulide gel/ crema 3% non deve entrare in contatto con gli occhi o le mucose. In caso di contatto accidentale, lavare subito con acqua.

Il prodotto non va assolutamente ingerito. Lavare le mani dopo l'applicazione.

Non applicare nimesulide gel/ crema 3% in presenza di medicazioni chiuse.

Non usare nimesulide gel/ crema 3% nei bambini al di sotto dei 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Si possono ridurre gli effetti indesiderati usando la dose minima efficace per il minor tempo possibile.

Trattare con cautela i pazienti con emorragie gastrointestinali attive o sospetta ulcera peptica, grave insufficienza renale o epatica, gravi patologie della coagulazione o insufficienza cardiaca grave / non controllata.

Poiché nimesulide gel/ crema 3% non è stato studiato in soggetti ipersensibili, occorre prestare particolare cautela nel trattare pazienti con ipersensibilità nota ad altri FANS. Non si può escludere la possibilità di insorgenza di ipersensibilità durante la terapia.

Poiché con altri FANS topici si possono manifestare sensazione di bruciore e, in casi eccezionali, fotodermatite, occorre prestare particolare attenzione anche dopo il trattamento con nimesulide gel/ crema 3%.

Ai pazienti va sconsigliata l'esposizione alla luce solare diretta o a lampade abbronzanti per ridurre il rischio di fotosensibilizzazione.

Se i sintomi persistono o i disturbi si aggravano, consultare il medico.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per via topica, non sono note o previste interazioni tra nimesulide gel/ crema 3% e altri prodotti farmaceutici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati sull'uso topico di <specialità a base di nimesulide> nelle donne in gravidanza e allattamento. Pertanto non usare nimesulide gel/ crema 3% in gravidanza o allattamento se non è assolutamente necessario.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di nimesulide gel/ crema 3% sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti collaterali si basa su studi clinici in un numero limitato di pazienti in cui sono state riportate lievi reazioni locali. 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), inclusi i casi isolati.

Cute e annessi (vedere anche paragrafo 4.4)	Comuni	Prurito Eritema
--	--------	--------------------

4.9 Sovradosaggio

Non si prevedono intossicazioni da nimesulide dovute all'applicazione topica di nimesulide gel o crema 3%, soprattutto poiché i livelli plasmatici massimi di nimesulide dopo l'applicazione di nimesulide gel/ crema 3% sono molto inferiori a quelli dopo somministrazione per via sistemica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapico: ATC codice: M02AA.

Farmaco anti-infiammatorio non-steroido (FANS) per uso topico.

Il nimesulide è un inibitore dell'enzima ciclo-ossigenasi che sintetizza le prostaglandine.

La ciclo-ossigenasi produce prostaglandine, alcune delle quali sono implicate nell'insorgenza e nel mantenimento delle infiammazioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Applicando nimesulide 3% per via topica, le concentrazioni plasmatiche di nimesulide sono molto basse rispetto a quelle raggiunte dopo l'assunzione orale. Dopo un'applicazione singola di 200 mg di nimesulide in gel, è stato registrato il livello massimo nel plasma (9,77 ng/ml) dopo 24 ore. Non è stata rilevata traccia del suo metabolita principale, 4-idrossi-nimesulide. Allo stato stabile (giorno 8), le concentrazioni massime nel plasma erano più elevate ($37,25 \pm 13,25$ ng/ml), ma quasi 100 volte inferiori a quelle misurate dopo la somministrazione orale ripetuta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati testati la tollerabilità locale e il potenziale di irritazione e sensibilizzazione di nimesulide gel 3% in diversi modelli animali riconosciuti. I risultati di questi studi indicano che nimesulide 3% è ben tollerato.

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 di eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERI DELLEAUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO