

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aulin 100 mg compresse  
Aulin 100 mg granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: lattosio (compresse) e saccarosio (granulato per sospensione orale).  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.  
Compresse rotonde di colore bianco / giallo chiaro.

Granulato per sospensione orale.  
Polvere granulare gialla.

### 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

Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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:

Compresse o granulato per sospensione orale: una compressa o bustina da 100 mg due volte al giorno

#### Anziani:

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

#### Bambini (<12 anni):

Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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); Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Aulin 100mg granulato: I granuli devono essere sciolti in un bicchiere d'acqua.

Aulin 100mg compresse (o 100mg granulato) deve essere assunto dopo i pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a nimesulide o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.
- Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio broncospasmo, rinite, orticaria, polipi nasali) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
- Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.
- Esposizione concomitante ad altre sostanze potenzialmente epatotossiche.
- Alcolismo, dipendenza da droghe.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione legata a precedenti trattamenti con FANS
- Emorragia/ulcera peptica ricorrente attiva o avuta in passato (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Emorragia cerebrovascolare o altra emorragia o patologie emorragiche in corso.
- Disturbi gravi della coagulazione.
- Scompenso cardiaco grave.
- Insufficienza renale grave.
- Insufficienza epatica.
- Pazienti con febbre e/o sintomi influenzali.
- Bambini al di sotto dei 12 anni.
- Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

## Effetti epatici

In rari casi è stata riportata un'associazione tra Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) (per esempio anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, affaticamento, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non devono più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.

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

## Effetti gastrointestinali

### Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione:

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

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

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, specialmente se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 - effetti indesiderati).

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

## Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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 anche paragrafo 4.3). Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso (vedere anche 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. Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### **Effetti sulla fertilità**

L'uso di Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) (vedere paragrafo 4.6).

Aulin 100 mg compresse contiene lattosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio.

Aulin 100 mg granulato per sospensione orale contiene saccarosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio, deficit di saccarasi-isomaltasi.

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

### Interazioni farmacodinamiche

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

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

#### *Corticosteroidi*

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

### *Anticoagulanti*

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che ricevono warfarin o simili agenti anticoagulanti presentano un più alto rischio di complicanze emorragiche se trattati con Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato). L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche paragrafo 4.4) ed è controindicata in pazienti con disturbi gravi della coagulazione (vedere anche paragrafo 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare 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 quella 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 funzione renale, inclusa la possibilità di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile.

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

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

#### *Furosemide:*

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

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

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

#### *Litio:*

E' 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato).

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 sintesi 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 Gravidanza ed allattamento**

L'uso di Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

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

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può avere un impatto negativo sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un più alto rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso, 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) nelle donne in gravidanza. Di conseguenza, 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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.

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

- il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:
  - 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 Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Non è noto se nimesulide viene escreto nel latte umano. Aulin 100 mg compresse (o 100 mg granulato) 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 sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto Aulin 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 lieve 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 Aulin 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 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). 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 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.

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

|                                                                                                         |            |                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         | Non comuni | Stipsi*<br>Flatulenza*<br>Sanguinamento gastrointestinale<br>Ulcera e perforazione duodenale<br>Ulcera e perforazione gastrica           |
|                                                                                                         | Molto rari | Gastrite*<br>Dolori addominali<br>Dispepsia<br>Stomatite<br>Melena                                                                       |
| <i>Patologie epatobiliari<br/>(vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”)</i> | Comuni     | Aumento dei livelli degli enzimi epatici*                                                                                                |
|                                                                                                         | Molto rari | Epatite<br>Epatite fulminante (inclusi casi letali)<br>Ittero<br>Colestasi                                                               |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                                                  | Non comuni | Prurito*<br>Eruzioni*<br>Aumento della sudorazione*                                                                                      |
|                                                                                                         | Rari       | Eritema*<br>Dermatite*                                                                                                                   |
|                                                                                                         | Molto rari | Orticaria<br>Edema angioneurotico<br>Edema del viso<br>Eritema multiforme<br>Sindrome di Stevens Johnson<br>Necrolisi epidermica tossica |
| <i>Patologie renali e urinarie</i>                                                                      | Rari       | Disuria*<br>Ematuria*                                                                                                                    |
|                                                                                                         | Molto rari | Ritenzione urinaria*<br>Insufficienza renale<br>Oliguria<br>Nefrite interstiziale                                                        |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>                         | Non comuni | Edema*                                                                                                                                   |
|                                                                                                         | Rari       | Malessere*<br>Astenia*                                                                                                                   |
|                                                                                                         | Molto rari | Ipotermia                                                                                                                                |

\* dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche

### Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle sospette reazioni avverse 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

La nimesulide è un farmaco 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 = 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 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 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

#### *Compresse*

docusato sodico, idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato, carbossimetilamido sodico A, cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato.

#### *Granulato per sospensione orale*

macrogol cetostearile etere, saccarosio, glucosio liquido nebulizzato essiccato, acido citrico anidro, amido di mais, aroma arancio.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

Compresse e granulato per sospensione orale: 5 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### *Compresse e granulato per sospensione orale*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse: Blister termosaldato di PVC/Alluminio. Confezioni da 6, 9, 10, 15, 20 e 30 compresse. Non tutte le confezioni sono commercializzate.

Granulato: Bustine costituite da alluminio, carta e polietilene o alluminio, carta, polietilene e Surlyn<sup>®</sup>. Confezioni da 6, 9, 14, 15, 18 e 30 bustine. Non tutte le confezioni sono 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**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd  
Damastown  
Mulhuddart - Dublin 15 - Irlanda

## **CONCESSIONARIO PER LA VENDITA**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A  
Viale Amelia, 70 – 00181 ROMA

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

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| 6 compresse 100 mg  | AIC n° 025940166 |
| 9 compresse 100 mg  | AIC n° 025940178 |
| 10 compresse 100 mg | AIC n° 025940180 |
| 15 compresse 100 mg | AIC n° 025940192 |
| 20 compresse 100 mg | AIC n° 025940204 |
| 30 compresse 100 mg | AIC n° 025940026 |
| 6 bustine 100 mg    | AIC n° 025940115 |
| 9 bustine 100 mg    | AIC n° 025940154 |
| 14 bustine 100 mg   | AIC n° 025940127 |
| 15 bustine 100 mg   | AIC n° 025940139 |
| 18 bustine 100 mg   | AIC n° 025940141 |
| 30 bustine 100 mg   | AIC n° 025940053 |

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: aprile 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**