

ANEXO III

RESUMEN EUROPEO DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen nimesulida. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

**NIMESULIDA 100 MG COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS SOLUBLES, COMPRIMIDOS
EFERVESCENTES, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CÁPSULAS, CÁPSULAS DURAS,
NIMESULIDA 50/100 MG GRANULADO Ó POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL NIMESULIDA
1%, 2% ó 5% SUSPENSIÓN ORAL**

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE COMERCIAL>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido, comprimido soluble, comprimido efervescente, comprimido recubierto, cápsula, cápsula dura contiene 100 mg de nimesulida.

Cada sobre contiene 50 ó 100 mg de nimesulida.

La suspensión oral contiene 10mg, 20mg ó 50mg por ml.

Los excipientes están en el epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido, comprimido soluble, comprimido efervescente ó comprimido recubierto: <Específico de cada compañía >. Granulado ó polvo para suspensión oral: <Específico de cada compañía >. Cápsula, cápsula dura: <Específico de cada compañía >.

Suspensión oral: <Específico de cada compañía >.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor agudo.

Tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posología y forma de administración

<Los medicamentos que contienen nimesulida> deben ser utilizados durante periodos de tiempo lo más breve posibles, tal y como requiera la patología que se trate.

Adultos:

Comprimidos, comprimidos solubles, comprimidos efervescentes, comprimidos recubiertos y cápsulas, cápsulas duras de 100 mg de nimesulida, sobres de granulado ó polvo de 50 y 100 mg, suspensiones orales de 1%, 2% y 5% de nimesulida: 100 mg dos veces al día después de una comida.

Ancianos: No es necesario reducir la dosis diaria en estos pacientes (ver epígrafe 5.2.).

Niños (< 12 años): <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en estos pacientes (ver también el epígrafe 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 años): De acuerdo con el perfil farmacocinético y las características farmacodinámicas que presenta la nimesulida en adultos, no es necesario ajustar la dosis en adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal: De acuerdo con los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la posología de nimesulida en pacientes con alteración de la función renal leve o moderada (aclaramiento de

creatinina de 30-80 ml/min). <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) (ver epígrafes 4.3 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nimesulida o a cualquier otro de los componentes del preparado.

Historia de hipersensibilidad (por ejemplo: broncoespasmo, rinitis, urticaria) al ácido acetilsalicílico, o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Historia de reacciones hepatotóxicas debidas a nimesulida.

Úlcera gástrica o duodenal activa, historia de úlceras recurrentes o hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas o alteraciones hemorrágicas.

Alteraciones graves de la coagulación.

Fallo cardíaco agudo.

Insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática.

Niños menores de 12 años.

Durante el tercer trimestre de embarazo, y durante el periodo de lactancia (ver los epígrafes 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede reducir el riesgo de reacciones adversas a <los medicamentos que contienen nimesulida> reduciendo, en lo posible, la duración del tratamiento.

Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Durante el tratamiento con <Medicamentos que contienen nimesulida>, en ocasiones escasas, se ha informado de la ocurrencia de reacciones hepáticas graves, incluyendo casos fatales muy escasos (ver también epígrafe 4.8). Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. ej. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función renal, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. La ocurrencia de daño hepático, reversible en la mayoría de los casos, se ha descrito en tratamientos cortos con el preparado, .

Se debe evitar la administración concomitante de <Medicamentos que contienen nimesulida> con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros AINEs.

Se puede producir hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o historia previa de alteraciones gastrointestinales. Se debe interrumpir el tratamiento con nimesulida si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración. Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn.

Se recomienda utilizar <medicamentos que contienen nimesulida> con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento (ver también epígrafe 4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINES, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica (ver también epígrafe 4.3). En cualquier caso, <los medicamentos que contienen nimesulida> no son un sustituto de aquellos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Los AINEs pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

El uso de <Medicamentos que contienen nimesulida> puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con <medicamentos que contienen nimesulida> (ver epígrafe 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Los pacientes que están en tratamiento con warfarina o un anticoagulante similar, o con ácido acetilsalicílico, presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cuando están en tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>. Por ello, no se recomienda esta combinación (ver también epígrafe 4.4). Esta asociación también está contraindicada en pacientes con alteraciones graves de la coagulación (ver también epígrafe 4.3). Si esta combinación no se puede evitar, se debe hacer un estrecho seguimiento de la acción anticoagulante.

Interacciones farmacodinámicas/ farmacocinéticas con diuréticos

En sujetos sanos, la nimesulida disminuye, transitoriamente, los efectos de la furosemida sobre la excreción de sodio, y también, en menor proporción, su acción sobre la excreción de potasio, reduciendo la diuresis.

La administración conjunta de nimesulida y furosemida produce una disminución (aproximadamente un 20%) del AUC y de la excreción acumulativa de la furosemida, sin afectar su aclaramiento renal.

El uso concomitante de furosemida y <medicamentos que contienen nimesulida> requiere precaución en pacientes susceptibles, renales y cardíacos, como se describe en el epígrafe 4.4.

Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos:

Se ha descrito que los AINEs reducen el aclaramiento de litio, produciendo una elevación de sus niveles plasmáticos y de su toxicidad. Si se prescriben <medicamentos que contienen nimesulida> a pacientes que están en tratamiento con litio, se deben seguir estrechamente sus niveles de litio.

Se han estudiado también *in vivo* interacciones farmacocinéticas potenciales con glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina y antiácidos (es decir, combinaciones de aluminio e hidróxido magnésico). No se observaron interacciones clínicas significativas en estos estudios.

La nimesulida inhibe CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se usan de manera concomitante con <medicamentos que contienen nimesulida>.

Se debe tener precaución si se ha utilizado nimesulida en un periodo inferior a 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que los niveles de metotrexato podrían aumentar y por tanto su toxicidad.

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la nimesulida, pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Efectos de otros fármacos sobre la nimesulida:

Estudios *in vitro* han demostrado que la tolbutamida, el ácido salicílico y el ácido valproico pueden desplazar a la nimesulida de sus lugares de unión. En todo caso, a pesar del posible efecto sobre los niveles plasmáticos, no se ha demostrado que estas interacciones sean clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (ver epígrafe 4.3).

Como ocurre con otros AINEs, no se recomienda el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres que están intentando concebir (ver epígrafe 4.4).

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros AINEs, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en neonatos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción (ver epígrafe 5.3), no se dispone de datos adecuados sobre el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda recetar este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en la lactancia (ver epígrafe 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de <los medicamentos que contienen nimesulida> sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar <medicamentos que contienen nimesulida> deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en los ensayos clínicos controlados* (realizados en, aproximadamente, 7.800 pacientes) y en la farmacovigilancia post-marketing. Se han clasificado como sigue:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1,000, <1/100), escasos (>1/10,000, <1/1,000), muy escasos (<1/10,000), incluyendo los casos aislados.

<i>Trastornos de la sangre</i>	Escasas	Anemia* Eosinofilia*
	Muy escasas	Trombocitopenia Pancitopenia Purpura
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Escasas	Hipersensibilidad*
	Muy escasas	Anafilaxia

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Escasas	Hipercalemia*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Escasas	Ansiedad* Nerviosismo* Pesadillas*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Nada frecuentes	Mareos*
	Muy escasas	Cefaleas Somnolencia Encefalopatía (Síndrome de Reye)

<i>Trastornos oculares</i>	Escasas	Visión borrosa *
	Muy escasas	Visión alterada
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Muy escasas	Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Escasas	Taquicardia*
<i>Trastornos vasculares</i>	Nada frecuentes	Hipertensión*
	Escasas	Hemorragia* Fluctuación de la presión sanguínea* Sofocos*
<i>Trastornos respiratorios</i>	Nada frecuentes	Disnea*
	Muy escasas	Asma Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea* Nauseas* Vómitos*
	Nada frecuentes	Estreñimiento* Flatulencia* Gastritis*
	Muy escasas	Dolor abdominal Dispepsia Estomatitis Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera y perforación duodenal Úlcera y perforación gástrica
<i>Trastornos hepato-biliares</i> (ver epígrafe 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)	Muy escasas	Hepatitis Hepatitis fulminante (incluidos los casos fatales) Ictericia Colestasis
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>	Nada frecuentes	Prurito* Erupciones* Aumento de la sudoración*
	Escasas	Eritema* Dermatitis*
	Muy escasas	Urticaria Edema angioneurótico Edema facial Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrolisis epidérmica tóxica

<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Escasas	Disuria* Hematuria* Retención urinaria*
	Muy escasas	Fallo renal Oliguria Nefritis intersticial
<i>Trastornos generales</i>	Nada frecuentes	Edema*
	Escasas	Malestar* Astenia*
	Muy escasas	Hipotermia
<i>Investigaciones</i>	Frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas*

*frecuencia basada en el ensayo clínico

4.9 Sobredosis

Normalmente los síntomas que aparecen tras una sobredosis aguda de AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con tratamiento de apoyo. También se puede producir sangrado gastrointestinal. Se puede producir hipertensión, fallo renal agudo, depresión respiratoria y coma, pero estos casos son escasos. Se han descrito casos de reacciones anafilactoides con la administración de tratamientos con AINEs, por lo que también pueden ocurrir tras la sobredosis.

Tras una sobredosis con AINEs, se debe administrar a los pacientes un tratamiento sintomático y de apoyo. No existen antidotos específicos. No se dispone de información sobre la eliminación de la nimesulida por hemodiálisis, pero debido a su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (hasta un 97,5%), es improbable que la diálisis sea útil en caso de sobredosis. En caso de pacientes que presenten síntomas dentro de las 4 horas siguientes a la toma del medicamento o después de sobredosis grandes, pueden estar indicadas la emesis y/o la administración de carbón activo (de 60 a 100 g en adultos) y/o catárticos osmóticos. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar útiles debido a la alta unión a proteínas de la nimesulida. Se deberían monitorizar las funciones renal y hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Código ATC: M01AX17

La nimesulida es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas que actúa como inhibidor de la enzima ciclo-oxigenasa que sintetiza las prostaglandinas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nimesulida se absorbe bien tras la administración oral. Después de la administración de una dosis única de 100 mg en adultos, se alcanza un pico plasmático de 3-4 mg/L a las 2-3 horas.

AUC = 20 - 35 mg h/L. No se han encontrado diferencias significativas entre estos datos y los obtenidos tras la administración de dosis de 100 mg dos veces al día durante 7 días.

La nimesulida se une a las proteínas plasmáticas hasta un 97,5%.

La nimesulida se metaboliza extensamente en el hígado mediante múltiples vías, incluyendo las isoenzimas citocromo P450 (CYP) 2C9. Por lo tanto, se puede prever que exista un potencial de interacciones en caso de administración combinada con fármacos que se metabolicen por la isoenzima CYP2C9 (ver epígrafe 4.5). El metabolito principal es el derivado para-hidroxi, el cual también presenta actividad farmacológica. Este metabolito tarda poco tiempo en aparecer en la circulación (sobre unas 0,8 horas), pero su formación constante no es alta y es considerablemente menor que la absorción constante de la nimesulida. La hidroxinimesulida es el único metabolito que se encuentra en el plasma, y está casi completamente conjugado. El valor de $t_{1/2}$ está comprendido entre 3,2 y 6 horas.

La nimesulida se excreta fundamentalmente en la orina (aproximadamente un 50 % de la dosis administrada). Sólo un 1-3% se excreta inalterada. La hidroxinimesulida, el metabolito principal, se encuentra solamente como glucuronato. Aproximadamente un 29% de la dosis se excreta en las heces después del metabolismo.

El perfil farmacocinético de la nimesulida permaneció inalterado en el caso de los ancianos cuando se administró en dosis única y en dosis repetidas.

En un estudio experimental llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min) frente a voluntarios sanos, el pico plasmático de nimesulida y su metabolito principal obtenidos en el grupo de los pacientes con insuficiencia renal no fue mayor que en el grupo de los voluntarios sanos. Sin embargo, el AUC y el $t_{1/2}$ fueron un 50% mayores, pero siempre dentro del rango de los valores cinéticos observados para la nimesulida en los voluntarios sanos. La administración de dosis repetidas no causó acumulación.

La nimesulida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en los estudios convencionales farmacológicos de seguridad, toxicidad repetida, genotoxicidad, y carcinogenicidad potencial, no revelan la existencia de riesgos especiales en los humanos.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, la nimesulida demostró toxicidad gastrointestinal, renal y hepática.

En estudios de toxicidad en la reproducción, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (malformaciones esqueléticas, dilatación de ventrículos cerebrales) en los conejos pero no en las ratas, a dosis desprovistas de toxicidad para la madre. En las ratas, aumentó la mortalidad de la descendencia al principio de los periodos postnatales y la nimesulida demostró efectos adversos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- 8. NÚMERO/S DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN**
- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
- 10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NIMESULIDA- β -CICLODEXTRINA 400 MG
COMPRIMIDOS Y GRÁNULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE COMERCIAL>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre y comprimido contiene 400 mg de nimesulida- β -ciclodextrina, correspondiente a 100 mg de nimesulida.

Los excipientes están en el epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido: <Específico de cada compañía> .Granulado para suspensión oral: <Específico de cada compañía> .

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor agudo.

Tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posología y forma de administración

<Los medicamentos que contienen nimesulida> deben ser utilizados durante periodos de tiempo lo más breve posibles, tal y como requiera la patología que se trate.

Adultos:

Sobres y comprimidos de 400 mg de nimesulida- β -ciclodextrina: (= 100 mg de nimesulida) dos veces al día después de una comida.

Ancianos: No es necesario reducir la dosis diaria en estos pacientes (ver epígrafe 5.2.).

Niños (< 12 años): <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en estos pacientes (ver también el epígrafe 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 años): De acuerdo con el perfil farmacocinético y las características farmacodinámicas que presenta la nimesulida en adultos, no es necesario ajustar la dosis en adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal: De acuerdo con los datos farmacocinéticos, en pacientes con alteración de la función renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min) no es necesario ajustar la posología de nimesulida. <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) (ver epígrafes 4.3 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nimesulida o a cualquier otro de los componentes del preparado.

Historia de hipersensibilidad (por ejemplo: broncoespasmo, rinitis, urticaria) al ácido acetilsalicílico, o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Historia de reacciones hepatotóxicas debidas a nimesulida.

Úlcera gástrica o duodenal activa, historia de úlceras recurrentes o hemorragia gastrointestinal,

hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas o alteraciones hemorrágicas.

Alteraciones graves de la coagulación.

Fallo cardíaco agudo.

Insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática.

Niños menores de 12 años.

Durante el tercer trimestre de embarazo, y durante el periodo de lactancia (ver los epígrafes 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede reducir el riesgo de reacciones adversas a <los medicamentos que contienen nimesulida> reduciendo, en lo posible, la duración del tratamiento.

Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Durante el tratamiento con <Medicamentos que contienen nimesulida>, en ocasiones escasas, se ha informado de la ocurrencia de reacciones hepáticas graves, incluyendo casos fatales muy escasos (ver también epígrafe 4.8). Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. ej. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o coluria) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función renal, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. La ocurrencia de daño hepático, reversible en la mayoría de los casos, se ha descrito en tratamientos cortos con el preparado.

Se debe evitar la administración concomitante de <Medicamentos que contienen nimesulida> con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros AINEs.

Se puede producir hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o historia previa de alteraciones gastrointestinales. Se debe interrumpir el tratamiento con nimesulida si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración. Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes -con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn.

Se recomienda utilizar <medicamentos que contienen nimesulida> con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento (ver también epígrafe 4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINES, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación y la alteración de las funciones renal cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica (ver también epígrafe 4.3). En cualquier caso, <los medicamentos que contienen

nimesulida> no son un sustituto de aquellos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Los AINEs pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

El uso de <Medicamentos que contienen nimesulida> puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con <medicamentos que contienen nimesulida> (ver epígrafe 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Los pacientes que están en tratamiento con warfarina o un anticoagulante similar, o con ácido acetilsalicílico, presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cuando están en tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>. Por ello, no se recomienda esta combinación (ver también epígrafe 4.4). Esta asociación también está contraindicada en pacientes con alteraciones graves de la coagulación (ver también epígrafe 4.3). Si esta combinación no se puede evitar, se debería hacer un estrecho seguimiento de la acción anticoagulante.

Interacciones farmacodinámicas/ farmacocinéticas con diuréticos

En sujetos sanos, la nimesulida disminuye, transitoriamente, los efectos de la furosemida sobre la excreción de sodio, y también, en menor proporción, su acción sobre la excreción de potasio, reduciendo la diuresis.

La administración conjunta de nimesulida y furosemida produce una disminución (aproximadamente un 20%) del AUC y de la excreción acumulativa de la furosemida, sin afectar su aclaramiento renal.

El uso concomitante de furosemida y <medicamentos que contienen nimesulida> requiere precaución en pacientes susceptibles, renales y cardíacos, como se describe en el epígrafe 4.4.

Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos:

Se ha descrito que los AINEs reducen el aclaramiento de litio, produciendo -una elevación de sus niveles plasmáticos y de su toxicidad. Si se prescriben <medicamentos que contienen nimesulida> a pacientes que están en tratamiento con litio, se deben seguir estrechamente sus niveles de litio.

Se han estudiado también *in vivo* interacciones farmacocinéticas potenciales con glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina y antiácidos (es decir, combinaciones de aluminio e hidróxido magnésico). No se observaron interacciones clínicas significativas en estos estudios.

La nimesulida inhibe CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se usan de manera concomitante con <medicamentos que contienen nimesulida>.

Se debe tener precaución si se ha utilizado nimesulida en un periodo inferior a 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que los niveles de metotrexato podrían aumentar y por tanto su toxicidad.

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la nimesulida, pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Efectos de otros fármacos sobre la nimesulida:

Estudios *in vitro* han demostrado que la tolbutamida, el ácido salicílico y el ácido valproico pueden desplazar a la nimesulida de sus lugares de unión. En todo caso, a pesar del posible efecto sobre los niveles plasmáticos, no se ha demostrado que estas interacciones sean clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (ver epígrafe 4.3).

Como ocurre con otros AINEs, no se recomienda el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres que están intentando concebir (ver epígrafe 4.4).

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros AINEs, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en neonatos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción (ver epígrafe 5.3), no se dispone de datos adecuados sobre el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda recetar este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en la lactancia (ver epígrafe 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de <Medicamentos que contienen nimesulida> sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar <medicamentos que contienen nimesulida> deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en los ensayos clínicos controlados* (realizados en, aproximadamente, 7.800 pacientes) y en la farmacovigilancia post-marketing. Se han clasificado como sigue:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1.000, <1/100), escasos (>1/10.000, <1/1.000), muy escasos (<1/10.000), incluyendo los casos aislados.

<i>Trastornos de la sangre</i>	Escasas	Anemia* Eosinofilia*
	Muy escasas	Trombocitopenia Pancitopenia Purpura
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Escasas	Hipersensibilidad*
	Muy escasas	Anafilaxia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Escasas	Hipercalemia*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Escasas	Ansiedad* Nerviosismo* Pesadillas*

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Nada frecuentes	Mareos*
	Muy escasas	Cefaleas Somnolencia Encefalopatía (Síndrome de Reye)
<i>Trastornos oculares</i>	Escasas	Visión borrosa *
	Muy escasas	Visión alterada
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Muy escasas	Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>	Escasas	Taquicardia*
<i>Trastornos vasculares</i>	Nada frecuentes	Hipertensión*
	Escasas	Hemorragia* Fluctuación de la presión sanguínea* Sofocos*
<i>Trastornos respiratorios</i>	Nada frecuentes	Disnea*
	Muy escasas	Asma Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea* Nauseas* Vómitos*
	Nada frecuentes	Estreñimiento* Flatulencia* Gastritis*
	Muy escasas	Dolor abdominal Dispepsia Estomatitis Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera y perforación duodenal Úlcera y perforación gástrica
<i>Trastornos hepato-biliares</i> (ver epígrafe 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)	Muy escasas	Hepatitis Hepatitis fulminante -(incluidos los casos fatales) Ictericia Colestasis
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>	Nada frecuentes	Prurito* Erupciones* Aumento de la sudoración*
	Escasas	Eritema* Dermatitis*
	Muy escasas	Urticaria Edema angioneurótico Edema facial Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrolisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Escasas	Disuria* Hematuria* Retención urinaria*

	Muy escasas	Fallo renal Oliguria Nefritis intersticial
<i>Trastornos generales</i>	Nada frecuentes	Edema*
	Escasas	Malestar* Astenia*
	Muy escasas	Hipotermia
<i>Investigaciones</i>	Frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas*

*frecuencia basada en el ensayo clínico

4.9 Sobredosis

Normalmente los síntomas que aparecen tras una sobredosis aguda de AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con tratamiento de apoyo. También se puede producir sangrado gastrointestinal. Se puede producir hipertensión, fallo renal agudo, depresión respiratoria y coma, pero estos casos son escasos. Se han descrito casos de reacciones anafilactoides con la administración de tratamientos con AINEs, por lo que también pueden ocurrir tras la sobredosis.

Tras una sobredosis con AINEs, se debe administrar a los pacientes un tratamiento sintomático y de apoyo. No existen antidotos específicos. No se dispone de información sobre la eliminación de la nimesulida por hemodiálisis, pero debido a su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (hasta un 97,5%), es improbable que la diálisis sea útil en caso de sobredosis. En caso de pacientes que presenten síntomas dentro de las 4 horas siguientes a la toma del medicamento o después de sobredosis grandes, pueden estar indicadas la emesis y/o la administración de carbón activo (de 60 a 100 g en adultos) y/o catárticos osmóticos. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar útiles debido a la alta unión a proteínas de la nimesulida. Se deberían monitorizar las funciones renal y hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:
Código ATC: M01AX17

La nimesulida es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas que actúa como -inhibidor de la enzima ciclo-oxigenasa que sintetiza las prostaglandinas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nimesulida se absorbe bien tras la administración oral. Después de la administración de una dosis única de 100 mg en adultos, se alcanza un pico plasmático de 3-4 mg/L a las 2-3 horas.

AUC = 20 - 35 mg h/L. No se han encontrado diferencias significativas entre estos datos y los obtenidos tras la administración de dosis de 100 mg dos veces al día durante 7 días.

Tras la administración de dosis únicas, los sobres de 400 mg de nimesulida β -ciclodetrina, resultaron ser bioequivalentes a los sobres de 100 mg de <medicamentos que contienen nimesulida>, respecto a los parámetros AUC y C_{max} . Por otra parte, la $t_{1/2}$ resultó ser casi idéntica para las dos formulaciones, mientras que la T_{max} estuvo entre 1,5 y 2,5 horas respectivamente para los sobres de nimesulida β -

ciclodetrina y los sobres de <medicamentos que contienen nimesulida>, demostrando una absorción más rápida de la nimesulida β -ciclodetrina.

La nimesulida se une a las proteínas plasmáticas hasta un 97,5%.

La nimesulida se metaboliza extensamente en el hígado mediante múltiples vías, incluyendo las isoenzimas citocromo P450 (CYP) 2C9. Por lo tanto, se puede prever que exista un potencial de interacciones en caso de administración combinada con fármacos que se metabolicen por la isoenzima CYP2C9 (ver epígrafe 4.5). El metabolito principal es el derivado para-hidroxi, el cual también presenta actividad farmacológica. Este metabolito tarda poco tiempo en aparecer en la circulación (sobre unas 0,8 horas), pero su formación constante no es alta y es considerablemente menor que la absorción constante de la nimesulida. La hidroxinimesulida es el único metabolito que se encuentra en el plasma, y está casi completamente conjugado. El valor de $t_{1/2}$ está comprendido entre 3,2 y 6 horas.

La nimesulida se excreta fundamentalmente en la orina (aproximadamente un 50 % de la dosis administrada).

Sólo un 1-3% se excreta inalterada. La hidroxinimesulida, el metabolito principal, se encuentra solamente como glucuronato. Aproximadamente un 29% de la dosis se excreta en las heces después del metabolismo.

El perfil farmacocinético de la nimesulida permaneció inalterado en el caso de los ancianos cuando se administró en dosis única y en dosis repetidas.

En un estudio experimental llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min) frente a voluntarios sanos, el pico plasmático de nimesulida y su metabolito principal obtenidos en el grupo de los pacientes con insuficiencia renal no fue mayor que en el grupo de los voluntarios sanos. Sin embargo, el AUC y el $t_{1/2}$ β fueron un 50% mayores, pero siempre dentro del rango de los valores cinéticos observados para la nimesulida en los voluntarios sanos. La administración de dosis repetidas no causó acumulación.

La nimesulida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en los estudios convencionales farmacológicos de seguridad, toxicidad repetida, genotoxicidad, y carcinogenicidad potencial, no revelan la existencia de riesgos especiales en los humanos.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, la nimesulida demostró toxicidad gastrointestinal, renal y hepática.

En estudios de toxicidad en la reproducción, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (malformaciones esqueléticas, dilatación de ventrículos cerebrales) en los conejos pero no en las ratas, a dosis desprovistas de toxicidad para la madre. En las ratas, aumentó la mortalidad de la descendencia al principio de los periodos postnatales y la nimesulida demostró efectos adversos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO/S DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
NIMESULIDA 100MG ó 200 MG SUPOSITORIOS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE COMERCIAL>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada supositorio contiene 100 mg ó 200 mg de nimesulida.

Los excipientes están en el epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Supositorios: <Específico de cada compañía> .

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor agudo.

Tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa.

Dismenorrea primaria.

4.2 Posología y forma de administración

<Los medicamentos que contienen nimesulida> deben ser utilizados durante periodos de tiempo lo más breve posibles, tal y como requiera la patología que se trate.

Adultos: Supositorios de 100 mg ó 200 mg de nimesulida: 200 mg dos veces al día.

Ancianos: No es necesario reducir la dosis diaria en estos pacientes (ver epígrafe 5.2.).

Niños (< 12 años): <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en estos pacientes (ver también el epígrafe 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 años): De acuerdo con el perfil farmacocinético y las características farmacodinámicas que presenta la nimesulida en adultos, no es necesario ajustar la dosis en adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal: De acuerdo con los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la posología de nimesulida en pacientes con alteración de la función renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min). <Los medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) (ver epígrafes 4.3 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nimesulida o a cualquier otro de los componentes del preparado.

Historia de hipersensibilidad (por ejemplo: broncoespasmo, rinitis, urticaria) al ácido acetilsalicílico, o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Historia de reacciones hepatotóxicas debidas a nimesulida.

Úlcera gástrica o duodenal activa, historia de úlceras recurrentes o hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas o alteraciones hemorrágicas.

Alteraciones graves de la coagulación.

Fallo cardíaco agudo.

Insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática.

Niños menores de 12 años.

Durante el tercer trimestre de embarazo, y durante el periodo de lactancia (ver los epígrafes 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede reducir el riesgo de reacciones adversas a <los medicamentos que contienen nimesulida> reduciendo, en lo posible, la duración del tratamiento.

Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Durante el tratamiento con <Medicamentos que contienen nimesulida>, en ocasiones escasas, se ha informado de la ocurrencia de reacciones hepáticas graves, incluyendo casos fatales muy escasos (ver también epígrafe 4.8). Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. ej. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función renal, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. La ocurrencia de daño hepático, reversible en la mayoría de los casos, se ha descrito en tratamientos cortos con el preparado.

Se debe evitar la administración concomitante de <Medicamentos que contienen nimesulida> con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros AINES.

Se puede producir hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o historia previa de alteraciones gastrointestinales. Se debe interrumpir el tratamiento con nimesulida si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración. Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn.

Se recomienda utilizar <medicamentos que contienen nimesulida> con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento (ver también epígrafe 4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINES, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación y la alteración de las funciones renal cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica (ver también epígrafe 4.3). En cualquier caso, <los medicamentos que contienen nimesulida> no son un sustituto de aquellos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Los AINES pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

El uso de <Medicamentos que contienen nimesulida> puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con <medicamentos que contienen nimesulida> (ver epígrafe 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Los pacientes que están en tratamiento con warfarina o un anticoagulante similar, o con ácido acetilsalicílico, presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cuando están en tratamiento con <medicamentos que contienen nimesulida>. Por ello, no se recomienda esta combinación (ver también epígrafe 4.4). Esta asociación también está contraindicada en pacientes con alteraciones graves de la coagulación (ver también epígrafe 4.3). Si esta combinación no se puede evitar, se debería hacer un estrecho seguimiento de la acción anticoagulante.

Interacciones farmacodinámicas/ farmacocinéticas con diuréticos

En sujetos sanos, la nimesulida disminuye, transitoriamente, los efectos de la furosemida sobre la excreción de sodio, y también, en menor proporción, su acción sobre la excreción de potasio, reduciendo la diuresis.

La administración conjunta de nimesulida y furosemida produce una disminución (aproximadamente un 20%) del AUC y de la excreción acumulativa de la furosemida, sin afectar su aclaramiento renal.

El uso concomitante de furosemida y <medicamentos que contienen nimesulida> requiere precaución en pacientes susceptibles, renales y cardíacos, como se describe en el epígrafe 4.4.

Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos:

Se ha descrito que los AINEs reducen el aclaramiento de litio, produciendo una elevación de sus niveles plasmáticos y de su toxicidad. Si se prescriben <medicamentos que contienen nimesulida> a pacientes que están en tratamiento con litio, se deben seguir estrechamente sus niveles de litio.

Se han estudiado también *in vivo* interacciones farmacocinéticas potenciales con glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina y antiácidos (es decir, combinaciones de aluminio e hidróxido magnésico). No se observaron interacciones clínicas significativas en estos estudios.

La nimesulida inhibe CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se usan de manera concomitante con <medicamentos que contienen nimesulida>.

Se debe tener precaución si se ha utilizado nimesulida en un periodo inferior a 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que los niveles de metotrexato podrían aumentar y por tanto su toxicidad.

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la nimesulida, pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Efectos de otros fármacos sobre la nimesulida:

Estudios *in vitro* han demostrado que la tolbutamida, el ácido salicílico y el ácido valproico pueden desplazar a la nimesulida de sus lugares de unión. En todo caso, a pesar del posible efecto sobre los niveles plasmáticos, no se ha demostrado que estas interacciones sean clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de <medicamentos que contienen nimesulida> está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (ver epígrafe 4.3).

Como ocurre con otros AINEs, no se recomienda el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres que están intentando concebir (ver epígrafe 4.4).

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros AINEs, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en neonatos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción (ver epígrafe 5.3), no se dispone de datos adecuados sobre el uso de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda recetar este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. <Medicamentos que contienen nimesulida> están contraindicados en la lactancia (ver epígrafe 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de <los medicamentos que contienen nimesulida> sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar <medicamentos que contienen nimesulida> deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en los ensayos clínicos controlados* (realizados en, aproximadamente, 7.800 pacientes) y en la farmacovigilancia post-marketing. Se han clasificado como sigue:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1,000, <1/100), escasos (>1/10,000, <1/1,000), muy escasos (<1/10,000), incluyendo los casos aislados.

<i>Trastornos de la sangre</i>	Escasas	Anemia* Eosinofilia*
	Muy escasas	Trombocitopenia Pancitopenia Purpura
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Escasas	Hipersensibilidad*
	Muy escasas	Anafilaxia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Escasas	Hipercalemia*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Escasas	Ansiedad* Nerviosismo* Pesadillas*
	Nada frecuentes	Mareos*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy escasas	Cefaleas Somnolencia Encefalopatía (Síndrome de Reye)

<i>Trastornos oculares</i>	Escasas	Visión borrosa *
	Muy escasas	Visión alterada
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Muy escasas	Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>	Escasas	Taquicardia*
<i>Trastornos vasculares</i>	Nada frecuentes	Hipertensión*
	Escasas	Hemorragia* Fluctuación de la presión sanguínea* Sofocos*
<i>Trastornos respiratorios</i>	Nada frecuentes	Disnea*
	Muy escasas	Asma Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea* Nauseas* Vómitos*
	Nada frecuentes	Estreñimiento* Flatulencia* Gastritis*
	Muy escasas	Dolor abdominal Dispepsia Estomatitis Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera y perforación duodenal Úlcera y perforación gástrica
<i>Trastornos hepato-biliares</i> (ver epígrafe 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)	Muy escasas	Hepatitis Hepatitis fulminante -(incluidos los casos fatales) Ictericia Colestasis
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>	Nada frecuentes	Prurito* Erupciones* Aumento de la sudoración*
	Escasas	Eritema* Dermatitis*
	Muy escasas	Urticaria Edema angioneurótico Edema facial Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrolisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Escasas	Disuria* Hematuria* Retención urinaria*
	Muy escasas	Fallo renal Oliguria Nefritis intersticial
<i>Trastornos generales</i>	Nada frecuentes	Edema*
	Escasas	Malestar* Astenia*

	Muy escasas	Hipotermia
<i>Investigaciones</i>	Frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas*

*frecuencia basada en el ensayo clínico

4.9 Sobredosis

Normalmente los síntomas que aparecen tras una sobredosis aguda de AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con tratamiento de apoyo. También se puede producir sangrado gastrointestinal. Se puede producir hipertensión, fallo renal agudo, depresión respiratoria y coma, pero estos casos son escasos. Se han descrito casos de reacciones anafilactoides con la administración de tratamientos con AINEs, por lo que también pueden ocurrir tras la sobredosis.

Tras una sobredosis con AINEs, se debe administrar a los pacientes un tratamiento sintomático y de apoyo. No existen antidotos específicos. No se dispone de información sobre la eliminación de la nimesulida por hemodiálisis, pero debido a su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (hasta un 97,5%), es improbable que la diálisis sea útil en caso de sobredosis. En caso de pacientes que presenten síntomas dentro de las 4 horas siguientes a la toma del medicamento o después de sobredosis grandes, pueden estar indicadas la emesis y/o la administración de carbón activo (de 60 a 100 g en adultos) y/o catárticos osmóticos. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar útiles debido a la alta unión a proteínas de la nimesulida. Se deberían monitorizar las funciones renal y hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Código ATC: M01AX17

La nimesulida es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas que actúa como -inhibidor de la enzima ciclo-oxigenasa que sintetiza las prostaglandinas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de una dosis única de < los medicamentos que contienen nimesulida > en supositorios de 200 mg, se alcanza un pico plasmático de unos 2 mg/L a las 4 horas, con una AUC media de 27 mg h/L. Los valores correspondientes al estado estacionario fueron: C_{max} unos 3 mg/L, $T_{max} = 4$ horas y $AUC = 25$ mg h/L. Por otra parte, <Medicamentos que contienen nimesulida> en supositorios de 200 mg, fueron bioequivalentes a los comprimidos de 100 mg de <medicamentos que contienen nimesulida>, a pesar de presentar una T_{max} más larga y una C_{max} más reducida.

La nimesulida se une a las proteínas plasmáticas hasta un 97,5%.

La nimesulida se metaboliza extensamente en el hígado mediante múltiples vías, incluyendo las isoenzimas citocromo P450 (CYP) 2C9. Por lo tanto, se puede prever que exista un potencial de interacciones en caso de administración combinada con fármacos que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9 (ver epígrafe 4.5). El metabolito principal es el derivado para-hidroxilo, el cual también presenta actividad farmacológica. Este metabolito tarda poco tiempo en aparecer en la circulación (sobre unas 0,8 horas), pero su formación constante no es alta y es considerablemente menor que la absorción constante de la nimesulida. La hidroxinimesulida es el único metabolito que se encuentra en el plasma, y está casi completamente conjugado. El valor de $t_{1/2}$ está comprendido entre 3,2 y 6 horas.

La nimesulida se excreta fundamentalmente en la orina (aproximadamente un 50 % de la dosis administrada).

Sólo un 1-3% se excreta inalterada. La hidroxinimesulida, el metabolito principal, se encuentra solamente como glucuronato. Aproximadamente un 29% de la dosis se excreta en las heces después del metabolismo.

El perfil farmacocinético de la nimesulida permaneció inalterado en el caso de los ancianos cuando se administró en dosis única y en dosis repetidas.

En un estudio experimental llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min) frente a voluntarios sanos, el pico plasmático de nimesulida y su metabolito principal obtenidos en el grupo de los pacientes con insuficiencia renal no fue mayor que en el grupo de los voluntarios sanos. Sin embargo, el AUC y el $t_{1/2}$ β fueron un 50% mayores, pero siempre dentro del rango de los valores cinéticos observados para la nimesulida en los voluntarios sanos. La administración de dosis repetidas no causó acumulación.

La nimesulida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver epígrafe 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en los estudios convencionales farmacológicos de seguridad, toxicidad repetida, genotoxicidad, y carcinogenicidad potencial, no revelan la existencia de riesgos especiales en los humanos.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, la nimesulida demostró toxicidad gastrointestinal, renal y hepática.

En estudios de toxicidad en la reproducción, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (malformaciones esqueléticas, dilatación de ventrículos cerebrales) en los conejos pero no en las ratas, a dosis desprovistas de toxicidad para la madre. En las ratas, aumentó la mortalidad de la descendencia al principio de los periodos postnatales y la nimesulida demostró efectos adversos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO/S DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NIMESULIDA 3 % GEL / CREMA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE COMERCIAL>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nimesulida 3% gel/crema contiene 3 % p/p de nimesulida (1 g de gel/crema contiene 30 mg de nimesulida)

Los excipientes están en el epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel: <Específico de cada compañía> .

Crema: <Específico de cada compañía> .

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático del dolor asociado a torceduras y a tendinitis aguda traumática.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos:

Se debe aplicar una capa fina de gel/crema de nimesulida al 3% (normalmente 3 g, correspondientes a una línea de 6-7 cm de larga) en el área afectada 2-3 veces al día y realizar un masaje hasta que se haya absorbido por completo.

Duración del tratamiento: 7-15 días.

Niños (< 12 años): El gel/ crema de nimesulida al 3% no ha sido estudiado en niños. Por lo tanto, no han sido establecidas su eficacia y seguridad, y el medicamento no debe ser usado en niños (ver el epígrafe 4.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nimesulida o a cualquier otro de los componentes del preparado gel/ crema.

Uso en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otro medicamento inhibidor de la síntesis de prostaglandinas haya provocado reacciones alérgicas como rinitis, urticaria o broncoespasmo.

Uso en piel con heridas, zonas en las que no haya piel, o zonas donde exista una infección local.

Uso simultáneo con otras cremas de uso cutáneo.

Uso en niños menores de 12 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El gel/ crema de nimesulida al 3% no debe aplicarse sobre heridas o lesiones abiertas.

El gel/ crema de nimesulida al 3% no debe entrar en contacto con los ojos o membranas mucosas. En caso de contacto accidental, lavar inmediatamente con agua.

No tomar nunca por boca. Se deben lavar las manos después de la aplicación del producto.

El gel/ crema de nimesulida al 3% no se debe utilizar con vendajes oclusivos.

No se recomienda el uso del gel/ crema de nimesulida al 3% en niños menores de 12 años. (ver epígrafe 4.3).

Se puede reducir la aparición de efectos adversos usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible.

Deberán ser tratados con precaución los pacientes que presenten sangrado gastrointestinal, ulcera péptica activa o sospechosa, alteraciones graves de las funciones hepática o renal, alteraciones graves de la coagulación, insuficiencia cardíaca grave o no controlada.

Debido a que no se han realizado estudios con el gel/ crema de nimesulida al 3% en sujetos hipersensibles, se debe tener precaución especial cuando se trate a pacientes con hipersensibilidad conocida a otros AINEs. En estos casos, no se puede excluir la posibilidad de que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad en el transcurso el tratamiento.

Tal y como ocurre con otros AINEs tópicos, tras la aplicación del gel/ crema de nimesulida al 3 %, puede aparecer sensación de quemazón y excepcionalmente fotodermatitis.

Se debe advertir a los pacientes que no deben exponerse a la luz del sol directa para así reducir el riesgo de fotosensibilidad.

Si los síntomas persisten, o la condición patológica se agrava, se debe solicitar consejo médico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen y tampoco se espera que existan interacciones del gel/ crema de nimesulida al 3% con otros medicamentos cuando se administra por vía cutánea.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos relevantes sobre el uso tópico de <medicamentos que contienen nimesulida> en mujeres embarazadas o en el periodo de lactancia. Por este motivo, no se debería utilizar el gel/ crema de nimesulida al 3% durante el embarazo ni en la época de lactancia materna a no ser que sea claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto del gel/ crema de nimesulida al 3% sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en los informes de los ensayos clínicos, realizados en un número limitado de pacientes, en los que se han descrito reacciones locales leves:

Las reacciones adversas se han clasificado como sigue:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), nada frecuentes (>1/1,000, <1/100), escasos (>1/10,000, <1/1,000), muy escasos (<1/10,000), incluyendo los casos aislados.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos (ver también epígrafe 4.4)	Frecuentes	Picazón Eritema
---	------------	--------------------

4.9 Sobredosis

No se espera que se produzcan casos de intoxicación con nimesulida como consecuencia de la aplicación cutánea del gel/ crema de nimesulida al 3%, especialmente cuando se conoce que los niveles más altos de nimesulida en plasma después de la aplicación del gel/ crema están bastante por debajo de los alcanzados tras su administración sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Código ATC: M02AA

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para uso cutáneo.

La nimesulida es un inhibidor de la enzima ciclo-oxigenasa que sintetiza las prostaglandinas.

La ciclo-oxigenasa produce prostaglandinas, algunas de las cuales están implicadas en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando nimesulida al 3% se aplica tópicamente, las concentraciones de nimesulida en el plasma son muy bajas en comparación con las alcanzadas tras su administración oral. Después de una única aplicación de 200 mg de nimesulida, en forma de gel, se detectó que el nivel plasmático más alto conseguido después de 24 horas fue de 9,77 ng/ml. No se detectó ningún rastro del metabolito principal 4-hidroxi-nimesulida. En el estado estacionario (día 8), se consiguieron picos de concentración plasmática mayores ($37,25 \pm 13,25$ ng/ml), pero éstos fueron casi 100 veces menores que los medidos tras la administración de dosis repetidas orales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado varios estudios sobre la tolerancia local, la irritación y el potencial de sensibilización de nimesulida al 3 % en distintos modelos animales reconocidos. Los resultados de estos estudios indican que la nimesulida al 3% es bien tolerada.

Los datos preclínicos obtenidos tras la administración sistémica de la nimesulida no revelan que exista un riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales farmacológicos de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y carcinogenicidad potencial.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, la nimesulida demostró toxicidad gastrointestinal, renal y hepática.

En estudios de toxicidad en la reproducción, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos (malformaciones esqueléticas, dilatación de ventrículos cerebrales) en los conejos pero no en las ratas, a dosis desprovistas de toxicidad para la madre. En las ratas, aumentó la mortalidad de la descendencia al principio de los periodos postnatales y la nimesulida demostró efectos adversos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO/S DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO