

## **BILAG III**

### **PRODUKTRESUME**

**Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende nimesulide. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.**

**Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.**

**PRODUKTRESUME**  
**NIMESULIDE 100 MG TABLETTER, OPLØSELIGE TABLETTER, BRUSETABLETTER,**  
**OVERTRUKNE TABLETTER, KAPSLER, HÅRDE KAPSLER**  
**NIMESULIDE 50/100 MG GRANULAT ELLER PULVER TIL MIKSTUR, SUSPENSION**  
**NIMESULIDE 1%, 2% OR 5% TIL ORAL SUSPENSION**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

<HANDELSNAVN>

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet, opløselig tablet, brusetablet, overtrukket tablet, kapsel, hård kapsel, indeholder 100mg nimesulide.

Hver pose indeholder 50 eller 100mg nimesulide.

Oral suspension indeholdende 10 mg, 20 mg, eller 50 mg per ml.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet, opløselig tablet, brusetablet eller overtrukket tablet: <Firmaspecifikt>

Granulat eller pulver til mikstur suspension: <Firmaspecifikt>.

Kapsel, hård kapsel: <Firmaspecifikt>

Oral suspension: <Firmaspecifikt>

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akutte smerter.

Symptomatisk behandling af smertefuld osteoarthritis.

Primær dysmenoré.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Lægemidler indeholdende nimesulide>, bør anvendes i den kortest mulige tid, som den kliniske situation kræver.

#### Voksne:

100mg nimesulide tabletter, opløselige tabletter, brusetabletter, overtrukne tabletter, kapler, hårde kapsler, 50mg og 100mg granulat eller pulver, 1%, 2% og 5% oral suspension: 100 mg to gange daglig efter måltid.

Ældre: hos ældre patienter er der ikke behov for at reducere den daglige dosis (se pkt. 5.2).

Børn (< 12 år): <Lægemidler indeholdende nimesulide> kontraindiceres hos disse patienter (se også pkt. 4.3).

Unge (fra 12 til 18 år): på grundlag af den kinetiske profil hos voksne og de farmakodynamiske karakteristika for nimesulide, er dosisjustering ikke nødvendig hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion: på grundlag af farmakokinetikken, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance på 30–80 ml/min), mens <lægemidler indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tilfælde af alvorlig nyresvækkelse (kreatininclearance < 30ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: anvendelse af <lægemidler indeholdende nimesulide> kontraindiceres hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for nimesulide eller over for et eller flere af produkternes hjælpestoffer. Tilfælde med overfølsomhedsreaktioner (f.eks. bronkospasme, rhinitis, urticaria) som reaktion på acetylsalicylsyre eller andre non-steroid antiinflammatoriske midler.

Tilfælde med levertoksiske reaktioner over for nimesulide

Aktivt mavesår eller duodenalsår, tilfælde med tilbagevendende ulceration eller gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller anden aktiv blødning eller blødningssygdomme.

Alvorlige koagulerings sygdomme.

Alvorligt hjertesvigt.

Alvorlig nedsættelse af nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion.

Børn under 12 år.

Tredje trimester af graviditet og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risikoen for bivirkninger kan reduceres ved at anvende <lægemidler indeholdende nimesulide> af kortest mulig varighed.

Behandlingen skal afbrydes, hvis der ikke ses nogen bedring.

Det er sjældent blevet indberettet, at <lægemidler indeholdende nimesulide> har været forbundet med alvorlige leverreaktioner, herunder meget sjældne tilfælde, der medførte døden (se også pkt. 4.8). Patienter, som oplever symptomer, som er forlidelige med leverskade under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> (f.eks. anoreksi, kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, mørk urin) eller patienter, som udvikler abnorme leverfunktionstests, bør afbryde behandlingen. Disse patienter bør ikke genbelastes med nimesulide. Leverskade, i de fleste tilfælde reversibel, er indberettet efter kort eksponering for lægemidlet.

Samtidig indgivelse af kendte levertoksiske lægemidler og alkoholmisbrug skal undgås under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide>, da de kan øge risikoen for leverreaktioner.

Under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> skal patienterne rådes til at undlade at anvende andre analgetika. Samtidig anvendelse af forskellige NSAID-midler anbefales ikke.

Gastrointestinal blødning eller sår dannelse / perforation kan opstå når som helst i løbet af behandlingen med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af gastrointestinale hændelser. Hvis der indtræder gastrointestinal blødning eller sår dannelse, skal behandlingen med nimesulide afbrydes. Nimesulide bør anvendes med forsigtighed hos patienter med gastrointestinale sygdomme, herunder tilfælde af peptisk sår dannelse, tilfælde af gastrointestinal blødning, colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Hos patienter med nyre- eller hjertesvækkelse, er det nødvendigt at være forsigtig, da anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> kan resultere i svækkelse af nyrefunktionen. I tilfælde af svækkelse skal behandlingen afbrydes (se også pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Ældre patienter er især disponerede for bivirkninger ved NSAID-midler, herunder gastrointestinal blødning og perforation, nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion. Hensigtsmæssig klinisk monitorering er derfor tilrådelig.

Da nimesulide kan påvirke blodpladernes funktion, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med blødningsdiatese (se også pkt. 4.3). <Lægemidler indeholdende nimesulide> er imidlertid ikke en erstatning for acetylsalicylsyre til kardiovaskulær profylakse.

NSAID-midler kan skjule den feber, der relaterer til en underliggende bakterieinfektion.

Anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> kan hæmme kvindens fertilitet og anbefales ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide. Hos kvinder som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som gennemgår undersøgelser vedrørende infertilitet, skal ophør med <lægemidler indeholdende nimesulfide> overvejes (se pkt. 4.6).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Farmakodynamisk interaktion

Patienter, som får warfarin eller lignende antikoagulerende midler eller acetylsalicylsyre har en forhøjet risiko for blødningskomplikationer, når de behandles med <lægemidler indeholdende nimesulide>. Derfor anbefales denne kombination ikke (se også 4.4), og kontraindiceres hos patienter med alvorlige koagulerings sygdomme (se også 4.3). Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal antikoaguleringsaktiviteten monitoreres nøje.

##### Farmakodynamisk/farmakokinetisk interaktion med diuretika

Hos sunde forsøgspersoner formindsker nimesulide virkningen af furosemide på natriumudskillelsen forbigående, og i mindre grad kaliumudskillelsen og reducerer den urindrivende reaktion. Samtidig indgivelse af nimesulide og furosemide resulterer i en formindskelse (på ca. 20%) af AUC og kumulativ udskillelse af furosemide uden at påvirke nyreclearance. Samtidig anvendelse af furosemide og <lægemidler indeholdende nimesulide> kræver forsigtighed hos disponerede nyre- eller hjertepatienter, som beskrevet under pkt. 4.4.

##### Farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler:

Det er rapporteret, at non-steroid antiinflammatoriske midler har reduceret clearance af lithium og resulteret i forhøjede plasmaniveauer og lithiumtoksicitet. Hvis der ordineres <lægemidler indeholdende nimesulide> til en patient, som får lithiumbehandling, skal lithiumniveauerne monitoreres nøje.

Potentiel farmakokinetisk interaktion med glibenclamide, theophylline, warfarin, digoxin, cimetidine og et syredæmpende præparat (dvs. en kombination af aluminium og magnesiumhydroxid) blev også undersøgt in vivo. Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion.

Nimesulide hæmmer CYP2C9. Plasmakoncentrationerne for lægemidler, som er substrater af dette enzym kan øges, når der anvendes <lægemidler indeholdende nimesulide> samtidig.

Der skal udvises forsigtighed, hvis nimesulide anvendes mindre end 24 timer før eller efter behandling med metotrexat, da metotrexats serumniveau kan forhøjes og derfor kan lægemidlets toksicitet øges. Som følge af virkningen på nyreprostoglandiner, kan prostoglandin syntetase hæmmere, såsom nimesulide øge cyclosporins nefrotoksicitet.

##### Virkning af andre lægemidler end nimesulide:

In vitro-undersøgelser har vist fortrængning af nimesulfide fra bindingssteder af tolbutamide, salicylsyre og valproic acid. Til trods for en mulig virkning på plasmaniveauerne har denne interaktion dog ikke udvist klinisk signifikans.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Anvendelse af <lægemiddelprodukter indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Ligesom andre NSAID-midler anbefales <lægemidler indeholdende nimesulide> ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide (se pkt. 4.4).

Som med andre NSAID-midler, som er kendt for at hæmme prostoglandinsyntesen, kan nimesulide forårsage præmatur tillukning af ductus arteriosus, pulmonal hypertension, oliguria, oligoamnios, øget

blødningsrisiko, inertia uteri og perifer ødem. Der har været isoleret omtale af nyresvigt hos nyfødte, som blev født af kvinder, der tog nimesulide i den sidste del af graviditeten.

Derudover har undersøgelser hos kaniner vist en atypisk reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3), og der er ingen tilstrækkelige data tilgængelige fra anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> hos gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker er derfor ukendt, og det anbefales ikke at ordinere lægemidlet i graviditetens første to trimestre.

#### **Amning:**

Det vides ikke, om nimesulide udskilles i human mælk. <Lægemidler indeholdende nimesulid> kontraindiceres ved amning (se pkt. 4.3 og 5.3).

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed, vertigo eller somnolens efter at have fået <lægemidler indeholdende nimesulide> bør imidlertid afholde sig fra at føre bil eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Nedenstående fortegnelse over bivirkninger er baseret på kontrollerede kliniske forsøg\* (ca. 7.800 patienter) og på overvågning efter markedsføring med indberetningsprocenten klassificeret som meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10), usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

<i>Blodsygdomme</i>	Sjælden	Anæmi* Eosinofili*
	Meget sjælden	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Sjælden	Overfølsomhed*
	Meget sjælden	Anafylaksi
<i>Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme</i>	Sjælden	Hyperkaliæmi*
<i>Psykiske lidelser</i>	Sjælden	Angst* Nervøsitet* Mareidit*
<i>Sygdomme i nervesystemet</i>	Usædvanlig	Svimmelhed*
	Meget sjælden	Hovedpine Somnolens Encefalopati (Reyes syndrom)
<i>Øjensygdomme</i>	Sjælden	Sløret syn*
	Meget sjælden	Synsforstyrrelse
<i>Sygdomme i det ydre og det indre øre</i>	Meget sjælden	Vertigo
<i>Hjertesygdomme</i>	Sjælden	Takykardi*
<i>Karsygdomme</i>	Usædvanlig	Hypertension*
	Sjælden	Blødning* Blodtrykssvingning* Hedestigninger*
<i>Sygdomme i åndedrætsorganer</i>	Usædvanlig	Dyspnø*
	Meget sjælden	Astma Bronkospasme

<i>Gastrointestinale sygdomme</i>	Almindelig	Diaré* Kvalme* Opkastning*
	Usædvanlig	Forstoppelse* Flatulens* Gastritis*
	Meget sjælden	Mavesmerter Dyspepsi Stomatitis Melaena Gastrointestinal blødning Duodenalsår og perforation Mavesår og perforation
<i>Sygdomme i lever og galde (se 4.4. "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")</i>	Meget sjælden	Hepatitis Fulminant hepatitis (herunder uhelbredelige tilfælde) Gulst Cholestase
<i>Sygdomme i hud og subkutane væv</i>	Usædvanlig	Pruritus* Udslæt* Øget svedafsondring*
	Sjælden	Erytem* Dermatitis*
	Meget sjælden	Nældefeber Angioneurotisk ødem Ansigtødem Multiform erytem Stevens Johnson syndrom Toksisk epidermisk nekrolyse
<i>Sygdomme i nye og urinveje</i>	Sjælden	Dysuri* Hæmaturi* Urinretention*
	Meget sjælden	Nyresvigt Oliguri Interstitial nephritis
<i>Almene lidelser</i>	Usædvanlig	Ødem*
	Sjælden	Utilpashed* Asteni*
	Meget sjælden	Hypotermi
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Forøgede leverenzzymer*

\*hyppighed baseret på klinisk forsøg

#### 4.9 Overdosering

Symptomer efter akutte overdoser af NSAID-midler er som regel begrænset til apati, døsighed, kvalme, opkastning og epigastriske smerter, hvilket som regel er reversibelt med støttende pleje. Der kan opstå gastrointestinal blødning. Hypertension, akut nyresvigt, respirationsdepression og coma kan indtræde, men er sjældent. Der er indberettet tilfælde med anafylaktoide reaktioner med terapeutisk indtagelse af NSAID-midler og dette kan indtræde efter en overdosis.

Patienterne skal behandles med symptomatisk og støttende pleje efter en overdosis med et NSAID-middel. Der er ingen specifik modgift. Der findes ingen information om fjernelse af nimesulide ved hæmodialyse, men baseret på den høje grad af plasmaproteinbinding (op til 97,5%) er det usandsynligt, at dialyse vil være nyttigt ved en overdosis. Opkastning og/eller aktivt kul (60-100 g til



voksne) og/eller osmotisk laksativ kan indiceres hos patienter, som ses inden for 4 timer efter indtagelse med symptomer eller efter en stor overdosis. Tvungen diurese, alkalisering af urin, hæmodialyse eller hæmoperfusion vil måske ikke være nyttigt som følge af høj proteinbinding. Nyre- og leverfunktionerne skal monitoreres.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

FARMAKOTERAPEUTISK KLASSIFIKATION:

ATC-KODE: M01AX17

Nimesulide er et non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel med analgetiske og feberstillende egenskaber, som virker som hæmmer af prostaglandinsyntese enzym cyclo-oxygenase.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Nimesulide absorberes godt, når det gives gennem munden. Efter en enkelt dosis på 100mg nimesulide nåedes et maksimalt plasmaniveau på 3–4mg/l hos voksne efter 2–3 timer. AUC = 20 - 35 mg h/l. Der er ikke fundet nogen statistisk signifikant forskel mellem disse tal og dem, der ses efter 100mg givet to gange daglig i 7 dage.

Op til 97,5% bindes til plasmaproteiner.

Nimesulide omsættes i leveren og følger flere baner, herunder cytokrom P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Derfor forudses der et potentiale for lægemiddelinteraktion ved kombineret indgivelse med lægemidler, som omsættes af CYP2C9 (se under 4.5). Det vigtigste stofskifteprodukt er para-hydroxy derivativet, som også er farmakologisk aktivt. Tidsforsinkelsen før fremkomst af dette stofskifteprodukt i kredsløbet er kort (ca. 0,8 time), men dannelseskonstanten er ikke høj og er væsentligt lavere end absorptionskonstanten for nimesulide. Hydroxynimesulide er det eneste stofskifteprodukt, der findes i plasma, og det er næsten helt konjugeret.  $T_{1/2}$  er mellem 3,2 og 6 timer.

Nimesulide udskilles hovedsageligt i urinen (ca. 50% af den indgivne dosis).

Kun 1–3% udskilles som den ikke-modificerede forbindelse. Hydroxynimesulide, det vigtigste stofskifteprodukt, findes kun som glucuronat. Ca. 29% af dosis udskilles efter metabolisme i fæces.

Den kinetiske profil for nimesulide var uændret hos ældre efter akutte og gentagne doser.

I en akut eksperimentel undersøgelse, som blev udført på patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance 30-80 ml/min) kontra raske frivillige, var de maksimale plasmaniveauer for nimesulide og dets vigtigste stofskifteprodukt ikke højere end hos raske frivillige. AUC og  $t_{1/2}$  beta var 50% højere, dog altid inden for intervallet for kinetiske værdier, som blev observeret med nimesulide hos raske frivillige. Gentagen indgivelse forårsagede ikke akkumulering.

Nimesulide kontraindiceres hos patienter med leversvækkelse (se afsnit 4.3).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, cancerfrembringende potentiale.

I undersøgelser vedrørende gentagen dosistoksicitet, udviste nimesulide gastrointestinal-, nyre- og levertoksicitet.

I reproduktive toksicitetsundersøgelser blev der observeret embryotoksiske og teratogene virkninger (skeletmisdannelse, dilatation af cerebrale ventrikler) hos kaniner, men ikke hos rotter, ved maternelt ikke-giftige dosisniveauer. Hos rotter blev der observeret øget dødelighed hos afkom i den tidlige postnatale periode, og nimesulide viste bivirkninger på fertiliteten.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
  - 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**
  - 6.2 Uforligeligheder**
  - 6.3 Opbevaringstid**
  - 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
  - 6.5 Emballagens art og indhold**
  - 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering**
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

**PRODUKTRESUME  
NIMESULIDE- $\beta$ -CYCLODEXTRIN 400 MG  
TABLETTER OG GRANULAT TIL ORAL SUSPENSION**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

<HANDELSNAVN>

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver pose og tablet indeholder 400mg nimesulide- $\beta$ -cyclodextrin, svarende til 100mg nimesulide.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet: <Firmaspecifikt>.

Granulat til oral suspension: <Firmaspecifikt>

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akutte smerter.

Symptomatisk behandling af smertefuld osteoarthritis.

Primær dysmenoré.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Lægemedler indeholdende nimesulide>, bør anvendes i den kortest mulige tid, som den kliniske situation kræver.

#### Voksne:

400mg nimesulide- $\beta$ -cyclodextrin pose og tablet: (=100mg nimesulide) to gange daglig efter måltid.

Ældre: hos ældre patienter er der ikke behov for at reducere den daglige dosis (se pkt. 5.2).

Børn (< 12 år): <<Lægemedler indeholdende nimesulide> kontraindiceres hos disse patienter (se også pkt. 4.3).

Unge (fra 12 til 18 år): på grundlag af den kinetiske profil hos voksne og de farmakodynamiske karakteristika for nimesulide, er dosisjustering ikke nødvendig hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion: på grundlag af farmakokinetikken, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance på 30–80 ml/min), mens <lægemedler indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tilfælde af alvorlig nyresvækkelse (kreatininclearance < 30ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: anvendelse af <lægemedler indeholdende nimesulide> kontraindiceres hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for nimesulide eller over for et eller flere af produkternes hjælpestoffer.  
Tilfælde med overfølsomhedsreaktioner (f.eks. bronkospasme, rhinitis, urticaria) som reaktion på acetylsalicylsyre eller andre non-steroid antiinflammatoriske midler.

Tilfælde med levertoksiske reaktioner over for nimesulide

Aktivt mavesår eller duodenalsår, tilfælde med tilbagevendende ulceration eller gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller anden aktiv blødning eller blødningssygdomme.

Alvorlige koagulerings sygdomme.

Alvorligt hjertesvigt.

Alvorlig nedsættelse af nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion.

Børn under 12 år.

Tredje trimester af graviditet og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risikoen for bivirkninger kan reduceres ved at anvende <lægemidler indeholdende nimesulide> af kortest mulig varighed.

Behandlingen skal afbrydes, hvis der ikke ses nogen bedring.

Det er sjældent blevet indberettet, at <lægemidler indeholdende nimesulide> har været forbundet med alvorlige leverreaktioner, herunder meget sjældne tilfælde, der medførte døden (se også pkt. 4.8).

Patienter, som oplever symptomer, som er forlignelige med leverskade under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> (f.eks. anoreksi, kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, mørk urin) eller patienter, som udvikler abnorme leverfunktionstests, bør afbryde behandlingen. Disse patienter bør ikke genbelastes med nimesulide. Leverskade, i de fleste tilfælde reversibel, er indberettet efter kort eksponering for lægemidlet.

Samtidig indgivelse af kendte levertoksiske lægemidler og alkoholmisbrug skal undgås under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide>, da de kan øge risikoen for leverreaktioner.

Under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> skal patienterne rådes til at undlade at anvende andre analgetika. Samtidig anvendelse af forskellige NSAID-midler anbefales ikke.

Gastrointestinal blødning eller sår dannelse / perforation kan opstå når som helst i løbet af behandlingen med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af gastrointestinale hændelser. Hvis der indtræder gastrointestinal blødning eller sår dannelse, skal behandlingen med nimesulide afbrydes. Nimesulide bør anvendes med forsigtighed hos patienter med gastrointestinale sygdomme, herunder tilfælde af peptisk sår dannelse, tilfælde af gastrointestinal blødning, colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Hos patienter med nyre- eller hjertesvækkelse, er det nødvendigt at være forsigtig, da anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> kan resultere i svækkelse af nyrefunktionen. I tilfælde af svækkelse skal behandlingen afbrydes (se også pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Ældre patienter er især disponerede for bivirkninger ved NSAID-midler, herunder gastrointestinal blødning og perforation, nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion. Hensigtsmæssig klinisk monitorering er derfor tilrådelig.

Da nimesulide kan påvirke blodpladernes funktion, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med blødningsdiatese (se også pkt. 4.3). <Lægemidler indeholdende nimesulide> er imidlertid ikke en erstatning for acetylsalicylsyre til kardiovaskulær profylakse.

NSAID-midler kan skjule den feber, der relaterer til en underliggende bakterieinfektion.

Anvendelsen af <lægemedler indeholdende nimesulide> kan hæmme kvindens fertilitet og anbefales ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide. Hos kvinder som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som gennemgår undersøgelser vedrørende infertilitet, skal ophør med <lægemedler indeholdende nimesulfide> overvejes (se pkt. 4.6).

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk interaktion

Patienter, som får warfarin eller lignende antikoagulerende midler eller acetylsalicylsyre har en forhøjet risiko for blødningskomplikationer, når de behandles med <lægemedler indeholdende nimesulide>. Derfor anbefales denne kombination ikke (se også 4.4), og kontraindiceres hos patienter med alvorlige koagulerings sygdomme (se også 4.3). Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal antikoaguleringsaktiviteten monitoreres nøje.

*Farmakodynamisk/farmakokinetisk interaktion med diuretika*

Hos sunde forsøgspersoner formindsker nimesulide virkningen af furosemide på natriumudskillelsen forbigående, og i mindre grad kaliumudskillelsen og reducerer den urindrivende reaktion.

Samtidig indgivelse af nimesulide og furosemide resulterer i en formindskelse (på ca. 20%) af AUC og kumulativ udskillelse af furosemide uden at påvirke nyreclearance.

Samtidig anvendelse af furosemide og <lægemedler indeholdende nimesulide> kræver forsigtighed hos disponerede nyre- eller hjertepatienter, som beskrevet under pkt. 4.4.

*Farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler:*

Det er rapporteret, at non-steroid antiinflammatoriske midler har reduceret clearance af lithium og resulteret i forhøjede plasmaniveauer og lithiumtoksicitet. Hvis der ordineres <lægemedler indeholdende nimesulide> til en patient, som får lithiumbehandling, skal lithiumniveauerne monitoreres nøje.

Potentiel farmakokinetisk interaktion med glibenclamide, theophylline, warfarin, digoxin, cimetidine og et syredæmpende præparat (dvs. en kombination af aluminium og magnesiumhydroxid) blev også undersøgt in vivo. Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion.

Nimesulide hæmmer CYP2C9. Plasmakoncentrationerne for lægemidler, som er substrater af dette enzym kan øges, når der anvendes <lægemedler indeholdende nimesulide> samtidig.

Der skal udvises forsigtighed, hvis nimesulide anvendes mindre end 24 timer før eller efter behandling med metotrexat, da metotrexats serumniveau kan forhøjes og derfor kan lægemidlets toksicitet øges. Som følge af virkningen på nyreprostoglandiner, kan prostoglandin syntetase hæmmere, såsom nimesulide øge cyclosporins nefrotoksicitet.

*Virkning af andre lægemidler end nimesulide:*

In vitro-undersøgelser har vist fortrængning af nimesulfide fra bindingssteder af tolbutamide, salicylsyre og valproic acid. Til trods for en mulig virkning på plasmaniveauerne har denne interaktion dog ikke udvist klinisk signifikans.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Anvendelse af <lægemedelprodukter indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Ligesom andre NSAID-midler anbefales <lægemedler indeholdende nimesulide> ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide (se pkt. 4.4).

Som med andre NSAID-midler, som er kendt for at hæmme prostoglandinsyntesen, kan nimesulide forårsage præmatur tillukning af ductus arteriosus, pulmonal hypertension, oliguria, oligoamnios, øget blødningsrisiko, inertia uteri og perifer ødem. Der har været isoleret omtale af nyresvigt hos nyfødte, som blev født af kvinder, der tog nimesulide i den sidste del af graviditeten.

Derudover har undersøgelser hos kaniner vist en atypisk reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3), og der er ingen tilstrækkelige data tilgængelige fra anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> hos gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker er derfor ukendt, og det anbefales ikke at ordinere lægemidlet i graviditetens første to trimestre.

Amning:

Det vides ikke, om nimesulide udskilles i human mælk. <Lægemidler indeholdende nimesulid> kontraindiceres ved amning (se pkt. 4.3 og 5.3).

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed, vertigo eller somnolens efter at have fået <lægemidler indeholdende nimesulide> bør imidlertid afholde sig fra at føre bil eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Nedenstående fortegnelse over bivirkninger er baseret på kontrollerede kliniske forsøg\* (ca. 7.800 patienter) og på overvågning efter markedsføring med indberetningsprocenten klassificeret som meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10), usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

<i>Blodsygdomme</i>	Sjælden	Anæmi* Eosinofili*
	Meget sjælden	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Sjælden	Overfølsomhed*
	Meget sjælden	Anafylaksi
<i>Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme</i>	Sjælden	Hyperkaliæmi*
<i>Psykiske lidelser</i>	Sjælden	Angst* Nervøsitet* Mareridt*
<i>Sygdomme i nervesystemet</i>	Usædvanlig	Svimmelhed*
	Meget sjælden	Hovedpine Somnolens Encefalopati (Reyes syndrom)
<i>Øjensygdomme</i>	Sjælden	Sløret syn*
	Meget sjælden	Synsforstyrrelse
<i>Sygdomme i det ydre og det indre øre</i>	Meget sjælden	Vertigo
<i>Hjertesygdomme</i>	Sjælden	Takykardi*
<i>Karsygdomme</i>	Usædvanlig	Hypertension*
	Sjælden	Blødning* Blodtrykssvingning* Hedestigninger*
<i>Sygdomme i åndedrætsorganer</i>	Usædvanlig	Dyspnø*
	Meget sjælden	Astma Bronkospasme
<i>Gastrointestinale sygdomme</i>	Almindelig	Diaré* Kvalme* Opkastning*
	Usædvanlig	Forstoppelse* Flatulens* Gastritis*

	Meget sjælden	Mavesmerter Dyspepsi Stomatitis Melaena Gastrointestinal blødning Duodenalsår og perforation Mavesår og perforation
<i>Sygdomme i lever og galde</i> (se 4.4. "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")	Meget sjælden	Hepatitis Fulminant hepatitis (herunder uhelbredelige tilfælde) Gulsot Cholestase
<i>Sygdomme i hud og subkutane væv</i>	Usædvanlig	Pruritus* Udslæt* Øget svedafsondring*
	Sjælden	Erytem* Dermatitis*
	Meget sjælden	Nældefeber Angioneurotisk ødem Ansigtødem Multiform erytem Stevens Johnson syndrom Toksisk epidermisk nekrolyse
<i>Sygdomme i nyre og urinveje</i>	Sjælden	Dysuri* Hæmaturi* Urinretention*
	Meget sjælden	Nyresvigt Oliguri Interstitial nephritis
<i>Almene lidelser</i>	Usædvanlig	Ødem*
	Sjælden	Utilpashed* Asteni*
	Meget sjælden	Hypotermi
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Forøgede leverenzzymer*

\*hyppighed baseret på klinisk forsøg

#### 4.9 Overdosering

Symptomer efter akutte overdoser af NSAID-midler er som regel begrænset til apati, døsighed, kvalme, opkastning og epigastriske smerter, hvilket som regel er reversibelt med støttende pleje. Der kan opstå gastrointestinal blødning. Hypertension, akut nyresvigt, respirationsdepression og coma kan indtræde, men er sjældent. Der er indberettet tilfælde med anafylaktoide reaktioner med terapeutisk indtagelse af NSAID-midler og dette kan indtræde efter en overdosis.

Patienterne skal behandles med symptomatisk og støttende pleje efter en overdosis med et NSAID-middel. Der er ingen specifik modgift. Der findes ingen information om fjernelse af nimesulide ved hæmodialyse, men baseret på den høje grad af plasmaproteinbinding (op til 97,5%) er det usandsynligt, at dialyse vil være nyttigt ved en overdosis. Opkastning og/eller aktivt kul (60-100 g til voksne) og/eller osmotisk laksativ kan indiceres hos patienter, som ses inden for 4 timer efter indtagelse med symptomer eller efter en stor overdosis. Tvungen diurese, alkalisering af urin, hæmodialyse eller hæmoperfusion vil måske ikke være nyttigt som følge af høj proteinbinding. Nyre- og leverfunktionerne skal monitoreres.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation:

ATC-kode: M01AX17

Nimesulide er et non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel med analgetiske og feberstillende egenskaber, som virker som hæmmer af prostaglandinsyntese enzym cyclo-oxygenase.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nimesulide absorberes godt, når det gives gennem munden. Efter en enkelt dosis på 100mg nimesulide nåedes et maksimalt plasmaniveau på 3–4mg/l hos voksne efter 2–3 timer. AUC = 20 - 35 mg h/l. Der er ikke fundet nogen statistisk signifikant forskel mellem disse tal og dem, der ses efter 100mg givet to gange daglig i 7 dage.

Efter enkelt-doser konstateredes det, at nimesulide  $\beta$ -cyclodextrin 400 mg poser var bioækvivalente med <lægemiddel indeholdende nimesulide> 100 mg poser med hensyn til AUC og Cmax parametre. Derudover var  $t_{1/2}$  næsten identisk for begge formler, mens T<sub>max</sub> var henholdsvis ca. 1,5 og 2,5 timer for nimesulide  $\beta$ -cyclodextrin poser og <lægemidler indeholdende nimesulide> poser, hvor den første udviste en hurtigere absorption.

Op til 97,5% bindes til plasmaproteiner.

Nimesulide omsættes i leveren og følger flere baner, herunder cytokrom P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Derfor forudses der et potentiale for lægemiddelinteraktion ved kombineret indgivelse med lægemidler, som omsættes af CYP2C9 (se under 4.5). Det vigtigste stofskifteprodukt er para-hydroxy derivativet, som også er farmakologisk aktivt. Tidsforsinkelsen før fremkomst af dette stofskifteprodukt i kredsløbet er kort (ca. 0,8 time), men dannelseskonstanten er ikke høj og er væsentligt lavere end absorptionskonstanten for nimesulide. Hydroxynimesulide er det eneste stofskifteprodukt, der findes i plasma, og det er næsten helt konjugeret. T<sub>1/2</sub> er mellem 3,2 og 6 timer.

Nimesulide udskilles hovedsageligt i urinen (ca. 50% af den indgivne dosis).

Kun 1–3% udskilles som den ikke-modificerede forbindelse. Hydroxynimesulide, det vigtigste stofskifteprodukt, findes kun som glucuronat. Ca. 29% af dosis udskilles efter metabolisme i fæces.

Den kinetiske profil for nimesulide var uændret hos ældre efter akutte og gentagne doser.

I en akut eksperimentel undersøgelse, som blev udført på patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance 30-80 ml/min) kontra raske frivillige, var de maksimale plasmaniveauer for nimesulide og dets vigtigste stofskifteprodukt ikke højere end hos raske frivillige. AUC og  $t_{1/2}$  beta var 50% højere, dog altid inden for intervallet for kinetiske værdier, som blev observeret med nimesulide hos raske frivillige. Gentagen indgivelse forårsagede ikke akkumulering. Nimesulide kontraindiceres hos patienter med leversvækkelse (se afsnit 4.3).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, cancerfrembringende potentiale.

I undersøgelser vedrørende gentagen dosistoksicitet, udviste nimesulide gastrointestinal-, nyre- og levertoksicitet.

I reproduktive toksicitetsundersøgelser blev der observeret embryotoksiske og teratogene virkninger (skeletmisdannelser, dilatation af cerebrale ventrikler) hos kaniner, men ikke hos rotter, ved maternelt ikke-giftige dosisniveauer. Hos rotter blev der observeret øget dødelighed hos afkom i den tidlige postnatale periode, og nimesulide viste bivirkninger på fertiliteten.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
  - 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**
  - 6.2 Uforligeligheder**
  - 6.3 Opbevaringstid**
  - 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
  - 6.5 Emballagens art og indhold**
  - 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering**
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

**PRODUKTRESUME**  
**NIMESULIDE 100 MG ELLER 200 MG SUPPOSITORIER**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

<HANDELSNAVN>

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert suppositorium indeholder 100mg eller 200mg nimesulide.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Suppositorium: <Firmaspecifikt>.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akutte smerter.  
Symptomatisk behandling af smertefuld osteoarthritis.  
Primær dysmenoré.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Lægemidler indeholdende nimesulide>, bør anvendes i den kortest mulige tid, som den kliniske situation kræver.

#### Voksne:

100mg eller 200mg nimesulide suppositorier: 200mg to gange om dagen.

Ældre: hos ældre patienter er der ikke behov for at reducere den daglige dosis (se pkt. 5.2).

Børn (< 12 år): <Lægemidler indeholdende nimesulide> er kontraindiceret hos disse patienter (se også pkt. 4.3).

Unge (fra 12 til 18 år): på grundlag af den kinetiske profil hos voksne og de farmakodynamiske karakteristika for nimesulide, er dosisjustering ikke nødvendig hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion: på grundlag af farmakokinetikken, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance på 30–80 ml/min), mens <lægemidler indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tilfælde af alvorlig nyresvækkelse (kreatininclearance < 30ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: anvendelse af <lægemidler indeholdende nimesulide> er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for nimesulide eller over for et eller flere af produkternes hjælpestoffer. Tilfælde med overfølsomhedsreaktioner (f.eks. bronkospasme, rhinitis, urticaria) som reaktion på acetylsalicylsyre eller andre non-steroid antiinflammatoriske midler.

Tilfælde med levertoksiske reaktioner over for nimesulide

Aktivt mavesår eller duodenalsår, tilfælde med tilbagevendende ulceration eller gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller anden aktiv blødning eller blødningssygdomme.

Alvorlige koagulerings sygdomme.

Alvorligt hjertesvigt.

Alvorlig nedsættelse af nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion.

Børn under 12 år.

Tredje trimester af graviditet og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risikoen for bivirkninger kan reduceres ved at anvende <lægemidler indeholdende nimesulide> af kortest mulig varighed.

Behandlingen skal afbrydes, hvis der ikke ses nogen bedring.

Det er sjældent blevet indberettet, at <lægemidler indeholdende nimesulide> har været forbundet med alvorlige leverreaktioner, herunder meget sjældne tilfælde, der medførte døden (se også pkt. 4.8).

Patienter, som oplever symptomer, som er forlignelige med leverskade under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> (f.eks. anoreksi, kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, mørk urin) eller patienter, som udvikler abnorme leverfunktionstests, bør afbryde behandlingen. Disse patienter bør ikke genbelastes med nimesulide. Leverskade, i de fleste tilfælde reversibel, er indberettet efter kort eksponering for lægemidlet.

Samtidig indgivelse af kendte levertoksiske lægemidler og alkoholmisbrug skal undgås under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide>, da de kan øge risikoen for leverreaktioner.

Under behandling med <lægemidler indeholdende nimesulide> skal patienterne rådes til at undlade at anvende andre analgetika. Samtidig anvendelse af forskellige NSAID-midler anbefales ikke.

Gastrointestinal blødning eller sår dannelse / perforation kan opstå når som helst i løbet af behandlingen med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af gastrointestinale hændelser. Hvis der indtræder gastrointestinal blødning eller sår dannelse, skal behandlingen med nimesulide afbrydes. Nimesulide bør anvendes med forsigtighed hos patienter med gastrointestinale sygdomme, herunder tilfælde af peptisk sår dannelse, tilfælde af gastrointestinal blødning, colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Hos patienter med nyre- eller hjertesvækkelse, er det nødvendigt at være forsigtig, da anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> kan resultere i svækkelse af nyrefunktionen. I tilfælde af svækkelse skal behandlingen afbrydes (se også pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Ældre patienter er især disponerede for bivirkninger ved NSAID-midler, herunder gastrointestinal blødning og perforation, nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion. Hensigtsmæssig klinisk monitorering er derfor tilrådelig.

Da nimesulide kan påvirke blodpladernes funktion, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med blødningsdiatese (se også pkt. 4.3). <Lægemidler indeholdende nimesulide> er imidlertid ikke en erstatning for acetylsalicylsyre til cardiovascular profylakse.

NSAID-midler kan skjule den feber, der relaterer til en underliggende bakterieinfektion.

Anvendelsen af <lægemedler indeholdende nimesulide> kan hæmme kvindens fertilitet og anbefales ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide. Hos kvinder som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som gennemgår undersøgelser vedrørende infertilitet, skal ophør med <lægemedler indeholdende nimesulfide> overvejes (se pkt. 4.6).

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk interaktion

Patienter, som får warfarin eller lignende antikoagulerende midler eller acetylsalicylsyre har en forhøjet risiko for blødningskomplikationer, når de behandles med <lægemedler indeholdende nimesulide>. Derfor anbefales denne kombination ikke (se også 4.4), og kontraindiceres hos patienter med alvorlige koagulerings sygdomme (se også 4.3). Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal antikoaguleringsaktiviteten monitoreres nøje.

*Farmakodynamisk/farmakokinetisk interaktion med diuretika*

Hos sunde forsøgspersoner formindsker nimesulide virkningen af furosemide på natriumudskillelsen forbigående, og i mindre grad kaliumudskillelsen og reducerer den urindrivende reaktion.

Samtidig indgivelse af nimesulide og furosemide resulterer i en formindskelse (på ca. 20%) af AUC og kumulativ udskillelse af furosemide uden at påvirke nyreclearance.

Samtidig anvendelse af furosemide og <lægemedler indeholdende nimesulide> kræver forsigtighed hos disponerede nyre- eller hjertepatienter, som beskrevet under pkt. 4.4.

*Farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler:*

Det er rapporteret, at non-steroid antiinflammatoriske midler har reduceret clearance af lithium og resulteret i forhøjede plasmaniveauer og lithiumtoksicitet. Hvis der ordineres <lægemedler indeholdende nimesulide> til en patient, som får lithiumbehandling, skal lithiumniveauerne monitoreres nøje.

Potentiel farmakokinetisk interaktion med glibenclamide, theophylline, warfarin, digoxin, cimetidine og et syredæmpende præparat (dvs. en kombination af aluminium og magnesiumhydroxid) blev også undersøgt in vivo. Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion.

Nimesulide hæmmer CYP2C9. Plasmakoncentrationerne for lægemidler, som er substrater af dette enzym kan øges, når der anvendes <lægemedler indeholdende nimesulide> samtidig.

Der skal udvises forsigtighed, hvis nimesulide anvendes mindre end 24 timer før eller efter behandling med metotrexat, da metotrexats serumniveau kan forhøjes og derfor kan lægemidlets toksicitet øges. Som følge af virkningen på nyreprostoglandiner, kan prostoglandin syntetase hæmmere, såsom nimesulide øge cyclosporins nefrotoksicitet.

*Virkning af andre lægemidler end nimesulide:*

In vitro-undersøgelser har vist fortrængning af nimesulfide fra bindingssteder af tolbutamide, salicylsyre og valproic acid. Til trods for en mulig virkning på plasmaniveauerne har disse interaktioner dog ikke udvist klinisk signifikans.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Anvendelse af <lægemedelprodukter indeholdende nimesulide> kontraindiceres i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Ligesom andre NSAID-midler anbefales <lægemedler indeholdende nimesulide> ikke til kvinder, som forsøger at blive gravide (se pkt. 4.4).

Som med andre NSAID-midler, som er kendt for at hæmme prostoglandinsyntesen, kan nimesulide forårsage præmatur tillukning af ductus arteriosus, pulmonal hypertension, oliguria, oligoamnios, øget blødningsrisiko, inertia uteri og perifer ødem. Der har været isoleret omtale af nyresvigt hos nyfødte, som blev født af kvinder, der tog nimesulide i den sidste del af graviditeten.

Derudover har undersøgelser hos kaniner vist en atypisk reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3), og der er ingen tilstrækkelige data tilgængelige fra anvendelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> hos gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker er derfor ukendt, og det anbefales ikke at ordinere lægemidlet i graviditetens første to trimestre.

Amning:

Det vides ikke, om nimesulide udskilles i human mælk. <Lægemidler indeholdende nimesulid> kontraindiceres ved amning (se pkt. 4.3 og 5.3).

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen af <lægemidler indeholdende nimesulide> på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed, vertigo eller somnolens efter at have fået <lægemidler indeholdende nimesulide> bør imidlertid afholde sig fra at føre bil eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Nedenstående fortegnelse over bivirkninger er baseret på kontrollerede kliniske forsøg\* (ca. 7.800 patienter) og på overvågning efter markedsføring med indberetningsprocenten klassificeret som meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10), usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

<i>Blodsygdomme</i>	Sjælden	Anæmi* Eosinofili*
	Meget sjælden	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Sjælden	Overfølsomhed*
	Meget sjælden	Anafylaksi
<i>Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme</i>	Sjælden	Hyperkaliæmi*
<i>Psykiske lidelser</i>	Sjælden	Angst* Nervøsitet* Mareridt*
<i>Sygdomme i nervesystemet</i>	Usædvanlig	Svimmelhed*
	Meget sjælden	Hovedpine Somnolens Encefalopati (Reyes syndrom)
<i>Øjensygdomme</i>	Sjælden	Sløret syn*
	Meget sjælden	Synsforstyrrelse
<i>Sygdomme i det ydre og det indre øre</i>	Meget sjælden	Vertigo
<i>Hjertesygdomme</i>	Sjælden	Takykardi*
<i>Karsygdomme</i>	Usædvanlig	Hypertension*
	Sjælden	Blødning* Blodtrykssvingning* Hedestigninger*
<i>Sygdomme i åndedrætsorganer</i>	Usædvanlig	Dyspnø*
	Meget sjælden	Astma Bronkospasme
<i>Gastrointestinale sygdomme</i>	Almindelig	Diaré* Kvalme* Opkastning*
	Usædvanlig	Forstoppelse* Flatulens* Gastritis*

	Meget sjælden	Mavesmerter Dyspepsi Stomatitis Melaena Gastrointestinal blødning Duodenalsår og perforation Mavesår og perforation
<i>Sygdomme i lever og galde</i> (se 4.4. "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")	Meget sjælden	Hepatitis Fulminant hepatitis (herunder uhelbredelige tilfælde) Gulsot Cholestase
<i>Sygdomme i hud og subkutane væv</i>	Usædvanlig	Pruritus* Udslæt* Øget svedafsondring*
	Sjælden	Erytem* Dermatitis*
	Meget sjælden	Nældefeber Angioneurotisk ødem Ansigtødem Multiform erytem Stevens Johnson syndrom Toksisk epidermisk nekrolyse
<i>Sygdomme i nyre og urinveje</i>	Sjælden	Dysuri* Hæmaturi* Urinretention*
	Meget sjælden	Nyresvigt Oliguri Interstitial nephritis
<i>Almene lidelser</i>	Usædvanlig	Ødem*
	Sjælden	Utilpashed* Asteni*
	Meget sjælden	Hypotermi
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Forøgede leverenzymmer*

\*hyppighed baseret på klinisk forsøg

#### 4.9 Overdosering

Symptomer efter akutte overdoser af NSAID-midler er som regel begrænset til apati, døsighed, kvalme, opkastning og epigastriske smerter, hvilket som regel er reversibelt med støttende pleje. Der kan opstå gastrointestinal blødning. Hypertension, akut nyresvigt, respirationsdepression og coma kan indtræde, men er sjældent. Der er indberettet tilfælde med anafylaktoide reaktioner med terapeutisk indtagelse af NSAID-midler og dette kan indtræde efter en overdosis.

Patienterne skal behandles med symptomatisk og støttende pleje efter en overdosis med et NSAID-middel. Der er ingen specifik modgift. Der findes ingen information om fjernelse af nimesulide ved hæmodialyse, men baseret på den høje grad af plasmaproteinbinding (op til 97,5%) er det usandsynligt, at dialyse vil være nyttigt ved en overdosis. Opkastning og/eller aktivt kul (60-100 g til voksne) og/eller osmotisk laksativ kan indiceres hos patienter, som ses inden for 4 timer efter indtagelse med symptomer eller efter en stor overdosis. Tvungen diurese, alkalisering af urin, hæmodialyse eller hæmoperfusion vil måske ikke være nyttigt som følge af høj proteinbinding. Nyre- og leverfunktionerne skal monitoreres.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation:

ATC-kode: M01AX17

Nimesulide er et non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel med analgetiske og feberstillende egenskaber, som virker som hæmmer af prostaglandinsyntese enzym cyclo-oxygenase.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt indgivelse af <lægemiddel indeholdende nimesulide> 200 mg suppositorium, nåedes et maksimalt plasmaniveau på omkring 2 mg/l på 4 timer, med et gennemsnitligt AUC på 27 mg h/l. De tilsvarende værdier ved stationærtilstanden var C<sub>max</sub> på omkring 3 mg/l; T<sub>max</sub> = 4 timer og AUC på 25 mg h/l. Derudover konstateredes det, at <lægemidler indeholdende nimesulide> 200 mg suppositorier var bioækvivalente med <lægemidler indeholdende nimesulid> 100 mg tabletter, til trods for en længere T<sub>max</sub> og reduceret C<sub>max</sub>.

Op til 97,5% bindes til plasmaproteiner.

Nimesulide omsættes i leveren og følger flere baner, herunder cytokrom P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Derfor forudses der et potentiale for lægemiddelinteraktion ved kombineret indgivelse med lægemidler, som omsættes af CYP2C9 (se under 4.5). Det vigtigste stofskifteprodukt er para-hydroxy derivativet, som også er farmakologisk aktivt. Tidsforsinkelsen før fremkomst af dette stofskifteprodukt i kredsløbet er kort (ca. 0,8 time), men dannelseskonstanten er ikke høj og er væsentligt lavere end absorptionskonstanten for nimesulide. Hydroxynimesulide er det eneste stofskifteprodukt, der findes i plasma, og det er næsten helt konjugeret. T<sub>1/2</sub> er mellem 3,2 og 6 timer.

Nimesulide udskilles hovedsageligt i urinen (ca. 50% af den indgivne dosis).

Kun 1–3% udskilles som den ikke-modificerede forbindelse. Hydroxynimesulide, det vigtigste stofskifteprodukt, findes kun som glucuronat. Ca. 29% af dosis udskilles efter metabolisme i fæces.

*Den kinetiske profil for nimesulide var uændret hos ældre efter akutte og gentagne doser.*

I en akut eksperimentel undersøgelse, som blev udført på patienter med mild til moderat nyresvækkelse (kreatininclearance 30-80 ml/min) kontra raske frivillige, var de maksimale plasmaniveauer for nimesulide og dets vigtigste stofskifteprodukt ikke højere end hos raske frivillige. AUC og t<sub>1/2</sub> beta var 50% højere, dog altid inden for intervallet for kinetiske værdier, som blev observeret med nimesulide hos raske frivillige. Gentagen indgivelse forårsagede ikke akkumulering. Nimesulide kontraindiceres hos patienter med leversvækkelse (se afsnit 4.3).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, cancerfrembringende potentiale.

I undersøgelser vedrørende gentagen dosistoksicitet, udviste nimesulide gastrointestinal-, nyre- og levertoksicitet.

I reproduktive toksicitetsundersøgelser blev der observeret embryotoksiske og teratogene virkninger (skeletmisdannelser, dilatation af cerebrale ventrikler) hos kaniner, men ikke hos rotter, ved maternelt ikke-giftige dosisniveauer. Hos rotter blev der observeret øget dødelighed hos afkom i den tidlige postnatale periode, og nimesulide viste bivirkninger på fertiliteten.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
  - 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**
  - 6.2 Uforligeligheder**
  - 6.3 Opbevaringstid**
  - 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
  - 6.5 Emballagens art og indhold**
  - 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering**
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

**PRODUKTRESUME**  
**NIMESULIDE 3% GEL/ CREME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

<HANDELSNAVN> 3% gel/creme

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nimesulide 3% gel/ creme indeholder 3% w/w nimesulide (1 g gel/ creme indeholder 30 mg nimesulide)

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

*Gel:* <Firmaspecifikt>

*Creme:* <Firmaspecifikt>

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk lindring af smerter forbundet med forstrækninger og akut traumatisk tendinitis.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne: Nimesulide 3% gel/ creme (som regel 3 g, svarende til en streg på en længde på 6–7 cm) skal påføres i et tyndt lag på det berørte område 2-3 gange om dagen og masseres, indtil det er fuldstændig absorberet.

Behandlingens varighed: 7–15 dage.

Børn under 12 år: Nimesulide 3% gel/ creme er ikke blevet undersøgt på børn. Derfor er sikkerhed og virkning ikke konstateret, og produktet bør ikke anvendes til børn (se afsnit 4.3).

### 4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for nimesulide eller over for et eller flere af hjælpestofferne i gelen/cremen.

Bruges til patienter, hvor aspirin eller andre lægemidler, som hæmmer prostaglandinsyntese har fremkaldt allergiske reaktioner, såsom rhinitis, urticaria eller bronkospasme.

Anvendes på brudt eller blottet hud eller ved lokal infektion.

Samtidig anvendelse med andre topiske cremer.

Brug på børn under 12 år.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nimesulide 3% gel/ creme bør ikke påføres på hudsår eller åbne skader.

Nimesulide 3% gel/ creme må ikke komme i kontakt med øjne eller slimhinder; hvis der sker uforståelig kontakt skal der straks skylles med vand.

Produktet må aldrig indtages gennem munden. Vask hænder efter påføring af produktet.

Nimesulide 3% gel/ creme bør ikke anvendes med okklusionsbandager.

Nimesulide 3% gel/ creme anbefales ikke til brug på børn under 12 år (se afsnit 4.3).

Bivirkninger kan reduceres ved anvendelse af den mindste, virkningsfulde dosis i den kortest mulige varighed.

Patienter med gastrointestinal blødning, aktivt eller ved mistanke om peptisk sår, alvorlig nyre- eller leverfunktionssvigt, alvorlige koagulerings sygdomme eller alvorligt/ikke-kontrolleret hjertesvigt bør behandles med forsigtighed.

Da nimesulide gel 3% gel/ creme ikke er blevet undersøgt hos overfølsomme forsøgspersoner, skal der udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med kendt overfølsomhed over for andre NSAID-midler. Muligheden for at udvikle overfølsomhed i løbet af behandlingen kan ikke udelukkes. Da der ved andre topiske NSAID-midler kan forekomme brændende fornemmelse og i sjældne tilfælde fotodermatitis, skal der udvises særlig agtpågivenhed også efter behandling med Nimesulide 3% gel/ creme.

Patienterne skal advares om udsættelse for direkte sollys og solarium for at reducere risikoen for fotooverfølsomhed.

Hvis symptomerne vedvarer, eller hvis tilstanden forværres, skal der søges lægehjælp.

#### **4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der kendes eller forventes ingen interaktion for Nimesulide 3% gel/ creme med andre lægemidler via den topiske vej.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der er ingen relevante data for topisk anvendelse af <lægemiddel indeholdende nimesulide> hos gravide kvinder eller under amning. Derfor bør nimesulide 3% gel/ creme ikke anvendes under graviditet eller amning, medmindre det er klart nødvendigt.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen af nimesulide 3% gel/ creme på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Nedenstående fortegnelser over bivirkninger er baseret på indberetninger fra kliniske undersøgelser på et begrænset antal patienter, hvor der er indberettet milde, lokale reaktioner. Indberetningsprocenten er klassificeret som meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10), usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjældnen (>1/10.000, <1/1.000); meget sjældnen (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

Sygdomme i hud og subkutane væv (se også pkt. 4.4)	Almindelig	Kløe Erytem
---	------------	----------------

#### **4.9 Overdosering**

Forgiftning med nimesulide som følge af topisk anvendelse af Nimesulide 3% gel eller creme forventes ikke, især da de højeste plasmaniveauer for nimesulide efter påsmøring af Nimesulide 3% gel/ creme er langt under dem, der er konstateret efter systemisk indgivelse.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ATC-kode: M02AA.

Non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) til topisk brug.

Nimesulide hæmmer prostaglandinsyntese enzym cyclo-oxygenase.

Cyclo-oxygenase producerer prostaglandiner, hvoraf nogle er impliceret i udvikling og vedligeholdelse af inflammation.

## **5.2 Farmakodynamiske egenskaber**

Når Nimesulide 3% påføres topisk, er plasmakoncentrationerne af nimesulide meget lave sammenlignet med dem, der opnås efter oral indtagelse. Efter en enkelt påføring af 200mg nimesulide som gel, blev det højeste plasmaniveau på 9,77 ng/ml konstateret efter 24 timer. Der blev ikke fundet spor efter det vigtigste stofskifteprodukt 4-hydroxy-nimesulide. Ved stationært tilstand (dag 8) var plasmakoncentrationerne højere ( $37,25 \pm 13,25$  ng/ml), men næsten 100 gange lavere end dem, der blev målt efter gentagen oral indgivelse.

### Prækliniske sikkerhedsdata

Det lokale tolerance og irritations- og sensibiliseringspotentiale for Nimesulide 3% er blevet testet i flere anerkendte dyremodeller. Resultaterne af disse undersøgelser indikerer, at Nimesulide 3% tåles godt.

De prækliniske data for systemisk indgivet nimesulide viser ingen særlige risici for mennesker baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, cancerfrembringende potentiale. I undersøgelser vedrørende gentagen dosistoksicitet, udviste nimesulide gastrointestinal-, nyre- og levertoksicitet. I reproduktive toksicitetsundersøgelser blev der observeret embryotoksiske og teratogene virkninger (skeletmisdannelser, dilatation af cerebrale ventrikler) hos kaniner, men ikke hos rotter, ved maternelt ikke-giftige dosisniveauer. Hos rotter blev der observeret øget dødelighed hos afkom i den tidlige postnatale periode, og nimesulide viste bivirkninger på fertiliteten.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

### **6.2 Uforligeligheder**

### **6.3 Opbevaringstid**

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

### **6.5 Emballagens art og indhold**

### **6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering**

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**