

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel die nimesulid enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**NIMESULID 100 MG-TABLETTEN, TABLETTEN ZUR HERSTELLUNG EINER LÖSUNG
ZUM EINNEHMEN, BRAUSETABLETTEN, ÜBERZOGENE TABLETTEN, KAPSELN,
HARTKAPSELN,
NIMESULID 50/100 MG GRANULAT ODER PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER
ORALEN SUSPENSION NIMESULIDE 1%, 2%, ODER 5% ORALE SUSPENSION**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<HANDELSNAME>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette, Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Brausetablette, überzogene Tablette, Kapsel, Hartkapsel enthält 100 mg Nimesulid
Jeder Beutel enthält 50 oder 100 mg Nimesulid.
Die orale Suspension zum Einnehmen enthält 10mg, 20mg oder 50mg per ml
Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette, Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Brausetablette, überzogene Tablette: < Firmenspezifisch>.
Granulat oder Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: < Firmenspezifisch>. Kapsel, Hartkapsel: < Firmenspezifisch>.
Suspension zum Einnehmen: < Firmenspezifisch>.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung akuter Schmerzzustände.
Symptomatische Behandlung schmerzhafter Osteoarthritis (Arthrose).
Primäre Dysmenorrhoe

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sollten nur solange eingenommen werden wie es die klinische Situation verlangt.

Erwachsene

Zweimal täglich 100 mg 1 Tablette, Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Brausetablette, überzogene Tablette, Kapsel, Hartkapsel) nach den Mahlzeiten.
Zweimal täglich 100mg (zwei Beutel mit Granulat oder Pulver 50 mg oder ein Beutel mit 100 mg) , 1%, 2% und 5% Suspension zum Einnehmen: nach den Mahlzeiten.

Ältere Personen:

Eine Reduktion der Tagesdosis für ältere Patienten ist nicht erforderlich (siehe unter Abschnitt 5.2).

Kinder (< 12 Jahre):

Bei diesen Patienten sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe auch unter Abschnitt 4.3).

Jugendliche (12-18 Jahre):

Aufgrund des pharmakokinetischen Profils bei Erwachsenen und den pharmakodynamischen Charakteristika von Nimesulid ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei leichter bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist gemäß pharmakokinetischer Daten keine Dosisanpassung nötig (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min). In Fällen schwerer

Nierenfunktionsstörung sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Nimesulid oder einen anderen Bestandteil des Präparates.
Bekannte Überempfindlichkeit (z.B. Bronchospasmus, Rhinitis, Urtikaria) gegen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

Bekannte hepatotoxische Reaktionen gegen Nimesulid.

Aktive gastrische oder duodenale Ulzera; rezidivierende Ulzera oder gastrointestinale Blutungen; cerebrovasculäre Blutungen oder andere aktive Blutungen oder Blutungsstörungen.

Schwere Koagulationsstörungen.

Schwere Herzinsuffizienz.

Schwere Niereninsuffizienz.

Leberinsuffizienz.

Kinder unter 12 Jahren.

Das 3. Schwangerschafts-Trimester und Stillzeit (siehe unter Abschnitt 4.6 und 5.3).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann durch dessen Anwendung über den kürzestmöglichen Zeitraum verringert werden. Wenn sich kein Behandlungserfolg einstellt, ist die Therapie abzubrechen.

Selten wurden Fälle schwerer, sehr selten fataler Leberschäden berichtet (siehe unter Abschnitt 4.8).

Bei Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen (z.B. Anorexie, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, dunkler Urin), oder bei Auftreten eines abnormalen Leberfunktionstests muss die Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abgebrochen werden. Diese Patienten dürfen nicht mehr auf Nimesulid eingestellt werden. Leberschäden nach kurzer Einnahmedauer von Nimesulid sind in den meisten Fällen reversibel.

Gleichzeitige Einnahme von Substanzen mit bekannter hepatotoxischer Wirkung und Alkoholmissbrauch müssen vermieden werden, da sie das Risiko hepatischer Nebenwirkungen erhöhen können.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden während der Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, keine zusätzlichen Analgetika einzunehmen. Die gleichzeitige Einnahme verschiedener NSAR ist nicht empfohlen.

Gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen/Perforationen können zu jedem Zeitpunkt während der Nimesulid-Behandlung mit oder ohne Vorzeichen oder bereits vorhandener Anamnese auftreten. Bei Auftreten gastrointestinaler Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abzubrechen. Bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, Ulzera, Hämorrhagien, ulzerativer Colitis oder Morbus Crohn in der Anamnese sollte Nimesulid mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, eine Verschlechterung der Nierenfunktion bewirken kann. Im Fall einer Verschlechterung ist die Therapie abzubrechen (siehe auch unter Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten neigen zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko während der Behandlung mit NSARs wie gastrointestinale Blutungen und Perforationen; Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz und müssen deshalb angemessen klinisch überwacht werden.

Nimesulid kann die Plättchenfunktion beeinträchtigen und sollte deshalb bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch unter Abschnitt 4.3). <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sind jedoch kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe.

Fieber, bedingt durch eine zugrunde liegende bakterielle Infektion, kann durch NSAR maskiert werden.

Die Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen nicht empfohlen. Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, sollten in Betracht ziehen, Nimesulid abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Einnahme von Warfarin, ähnlicher Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko hämorrhagischer Komplikationen. Eine gleichzeitige Einnahme mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist deshalb nicht empfohlen und für Patienten mit schweren Koagulationsstörungen kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, muss der Patient engmaschig überwacht werden.

Pharmakodynamische/pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Diuretika

Bei gesunden Patienten kann Nimesulid die diuretische Wirkung von Furosemid auf die Natrium- und, in geringerem Ausmaß, auf die Kalium-Exkretion vorübergehend reduzieren. Es kommt zu einer Reduktion der AUC um 20% und kumulativer Furosemid-Exkretion ohne Beeinträchtigung der renalen Clearance. Gleichzeitige Verabreichung von Furosemid und von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bedarf Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz (siehe auch unter Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren die Lithium Clearance und führen zu erhöhten Plasma-Lithium-Werten und Lithium-Toxizität. Werden <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> Patienten unter Lithium-Therapie verordnet, so müssen die Lithiumwerte streng überwacht werden.

In vivo Studien zur gleichzeitigen Verabreichung von Glibenclamid, Theophyllin, Warfarin, Digoxin, Cimetidin und Antacida (z.B. Kombinationspräparate aus Aluminium und Magnesiumhydroxid) zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Nimesulid hemmt das Enzym CYP2C9. Die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über CYP2C9 abgebaut werden, können deshalb unter Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, erhöht sein.

Es ist Vorsicht geboten wenn Nimesulid weniger als 24 Stunden vor oder nach Methotrexat eingenommen wird, da die Plasma-Methotrexat-Werte ansteigen und die Methotrexat-Toxizität zunehmen kann.

Die Nephrotoxizität von Cyclosporinen kann durch die Beeinflussung der renalen Prostaglandine durch Prostaglandinsynthesehemmer wie Nimesulid erhöht sein.

Einflüsse anderer Substanzen auf Nimesulid:

In vitro Studien zeigten eine, trotz möglicher Beeinflussung der Plasmaspiegel, klinisch nicht relevante Verdrängung von Nimesulid durch Tolbutamide, Salicylsäure und Valproinsäure aus den Bindungsstellen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist im 3. Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3).

Wie andere NSAR sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.4).

Wie andere NSAR, die als Hemmer der Prostaglandinsynthese bekannt sind, kann auch Nimesulid zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus, zu pulmonaler Hypertension, Oligurie, Oligoamniosis, erhöhtem Blutungsrisiko, uteriner Inertia und peripheren Ödemen führen. Es wurde vereinzelt von Nierenversagen bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter in der späten Schwangerschaft Nimesulid eingenommen hatten.

Weitere Studien an Kaninchen geben Hinweise auf eine atypische Reproduktionstoxizität (siehe unter Abschnitt 5.3). Es liegt keine ausreichende Erfahrung für die Anwendung von Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten, bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Aus diesem Grund ist die Verschreibung während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Nimesulid in die Muttermilch übertritt. <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> sind in der Stillzeit kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Untersuchungen über die Auswirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

Bei Auftreten von Benommenheit, Schwindel oder Müdigkeit nach der Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, sollten die betroffenen Patienten kein Fahrzeug lenken oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung unerwünschter Nebenwirkungen basiert auf kontrollierten, klinischen Studien* (circa 7.800 Patienten) und auf Beobachtungen nach Markteinführung mit Häufigkeiten die wie folgt klassifiziert werden: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, < 1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10000, <1/1000); sehr selten (<1/10000), inklusive Einzelfälle.

<i>Erkrankungen des Blutes</i>	Selten	Anämie* Eosinophilie*
	Sehr selten	Thrombozytopenie Panzytopenie Purpura
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeit*
	Sehr selten	Anaphylaxie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Hyperkaliämie*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Angstzustände* Nervosität* Alpträume*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Benommenheit*
	Sehr selten	Kopfschmerzen Müdigkeit Enzephalopathie (Reye-Syndrom)
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Verschwommenes Sehen*
	Sehr selten	Sehstörungen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Sehr selten	Schwindel

<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Tachykardie*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypertonie*
	Selten	Blutungen* Blutdruckschwankungen* Hitzewallungen*
<i>Erkrankungen der Atemwege</i>	Gelegentlich	Dyspnö*
	Sehr selten	Asthma Bronchospasmen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Diarrhö* Übelkeit* Erbrechen*
	Gelegentlich	Verstopfung* Blähungen* Gastritis*
	Sehr selten	Bauchschmerzen Dyspepsie Stomatitis Blutstuhl Magen-Darm-Blutungen Zwölffingerdarmgeschwür und Durchbruch Magengeschwür und Durchbruch
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i> (vergl. Abschnitt 4.4. "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")	Sehr selten	Hepatitis Fulminante Hepatitis (einschließlich tödliche Fälle) Gelbsucht Gallenstauung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Juckreiz* Hautausschlag* Verstärktes Schwitzen*
	Selten	Erythem* Dermatitis*
	Sehr selten	Nesselausschlag Quincke-Ödem Gesichtsödem Erythema exsudativum multiforme Stevens-Johnson-Syndrom Lyell-Syndrom
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Selten	Dysurie* Hämaturie* Harnverhaltung*
	Sehr selten	Nierenversagen Oligurie Interstitielle Nephritis
<i>Allgemein Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Ödem*
	Selten	Unwohlsein* Schwäche*
	Sehr selten	Hypothermie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Anstieg der Leberenzyme*

*Häufigkeit nach der klinischen Studie

4.9 Überdosierung

Nach akuter NSAR Überdosierung kommt es gewöhnlich zu Lethargie, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen und epigastrischen Schmerzen. Diese Symptome sind durch supportive Maßnahmen generell reversibel. Es kann zum Auftreten gastrointestinaler Blutungen kommen. Hypertension, akutes Nierenversagen, Atemdepression, und Koma wurden selten beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Aufnahme therapeutischer NSAR Dosen beobachtet und können daher auch in Folge einer Überdosierung auftreten.

Nach einer NSAR Überdosierung sollten die für den Patienten notwendigen symptomatischen und supportiven Maßnahmen ergriffen werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Es liegen keine Informationen zur Elimination von Nimesulid durch Hämodialyse vor. In Anbetracht der hohen Plasmaproteinbindung (bis zu 97,5%) stellt Hämodialyse bei einer Überdosierung keine geeignete Gegenmaßnahme dar. Es wird empfohlen, bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme Beschwerden entwickeln bzw. eine Überdosis Nimesulid eingenommen haben, Erbrechen auszulösen und/ oder mit Aktivkohle (60-100g für Erwachsene) und/ oder osmotisch wirksame Abführmittel zu behandeln. Forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins, Hämodialyse oder Hämo-perfusion scheinen aufgrund der hohen Proteinbindung keine sinnvollen Maßnahmen darzustellen. Renale und hepatische Funktionen sollten beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: M01AX17

Nimesulid ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum mit analgetischer und antipyretischer Wirkung, das als Inhibitor des Prostaglandin-Synthese-Enzyms Cyclooxygenase wirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nimesulid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Nach Verabreichung einer Einmaldosis von 100mg an Erwachsene wird eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 3-4 mg/l nach 2-3 Stunden erreicht (AUC von 20-35 mg*h/l). Im Vergleich dazu wurden auch nach 7 tägiger Gabe von 100 mg Nimesulid 2x pro Tag keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Plasmaproteinbindung: bis zu 97,5%.

Nimesulid wird in der Leber über verschiedene Wege wie etwa über das Cytochrom P450 (CYP) 2C9 Isoenzym metabolisiert. Daher muss mit potentiellen Wechselwirkungen gerechnet werden, wenn andere Substanzen verabreicht werden, die auch über CYP 2C9 metabolisiert werden (siehe unter Abschnitt 4.5). Der Hauptmetabolit von Nimesulid ist sein Para-Hydroxy Derivat, welches ebenfalls eine pharmakologische Aktivität aufweist. Die Zeit bis zum Auftreten des Metaboliten im Kreislaufsystem ist kurz (sie beträgt 0,8 Stunden). Die Bildungskonstante des Metaboliten ist gering und ist bedeutend geringer als die Absorptionskonstante von Nimesulid selbst. Hydroxynimesulid ist der einzige Metabolit, der im Plasma nachgewiesen werden kann und wird fast zur Gänze konjugiert. T_{1/2} beträgt 3,2 - 6 Stunden.

Die Ausscheidung von Nimesulid erfolgt größtenteils über den Urin (etwa 50% der verabreichten Dosis). Nur 1-3% werden unverändert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Hydroxynimesulid liegt nur glukuronidiert vor. Etwa 29% der verabreichten Dosis werden nach der Metabolisierung über die Fäces eliminiert.

In Untersuchungen bei älteren Patienten ergaben sich nach akuter oder wiederholter Verabreichung von Nimesulid keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter.

In einer akut-experimentellen Studie bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin Clearance 30-80 ml/min) konnten im Vergleich zu gesunden

Probanden keine erhöhten maximalen Plasmakonzentrationen von Nimesulid und seinem Hauptmetabolit nachgewiesen werden. AUC und t_{1/2} β waren um 50% erhöht, jedoch immer im Bereich der pharmakokinetischen Werte, die auch an gesunden Probanden beobachtet werden konnten. Wiederholte Verabreichung von Nimesulid führte nicht zu Akkumulation.

Nimesulid ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe unter Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf üblichen pharmakologischen Studien zu Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und carcinogenem Potential, weisen auf keinerlei besondere Risiken für den Menschen hin.

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung zeigte Nimesulid gastrointestinale, renale und hepatische Toxizität.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach systemischer Verabreichung von Nimesulid (bei Verwendung von für das Muttertier nicht toxischer Dosen) embryotoxische und teratogene Effekte (Skelettfehlbildungen, Dilatation der Hirnventrikel) in Kaninchen, nicht aber in Ratten beobachtet. In Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der Nachkommen in der frühen postnatalen Phase nachgewiesen und Nimesulid zeigte negative Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**NIMESULID- β -CYCLODEXTRIN 400 MG
TABLETTEN UND GRANULAT ZUR HERSTELLUNG EINER ORALEN LÖSUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<HANDELSNAME>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette und jeder Beutel enthalten 400 mg Nimesulid- β -Cyclodextrin, entsprechend 100 mg Nimesulid

Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette: <Firmenspezifisch>.

Granulat zur Herstellung einer oralen Lösung: <Firmenspezifisch>..

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung akuter Schmerzzustände.

Symptomatische Behandlung schmerzhafter Osteoarthritis (Arthrose).

Primäre Dysmenorrhoe

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sollten nur solange eingenommen werden wie es die klinische Situation verlangt.

Erwachsene

Zweimal täglich ein 400 mg Nimesulid- β -Cyclodextrin Beutel (entspricht 100 mg Nimesulid) oder eine 400 mg Tablette (entspricht 100 mg Nimesulid) : nach den Mahlzeiten.

Ältere Personen:

Eine Reduktion der Tagesdosis für ältere Patienten ist nicht erforderlich (siehe unter Abschnitt 5.2).

Kinder (< 12 Jahre):

Bei diesen Patienten sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe auch unter Abschnitt 4.3).

Jugendliche (12-18 Jahre):

Aufgrund des pharmakokinetischen Profils bei Erwachsenen und den pharmakodynamischen Charakteristika von Nimesulid ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei leichter bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist gemäß pharmakokinetischer Daten keine Dosisanpassung nötig (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min). In Fällen schwerer Nierenfunktionsstörung sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Nimesulid oder einen anderen Bestandteile des Präparats.
Bekannte Überempfindlichkeit (z.B. Bronchospasmus, Rhinitis, Urtikaria) gegen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

Bekannte hepatotoxische Reaktionen gegen Nimesulid.

Aktive gastrische oder duodenale Ulzera; rezidivierende Ulzera oder gastrointestinale Blutungen; cerebrovasculäre Blutungen oder andere aktive Blutungen oder Blutungsstörungen.

Schwere Koagulationsstörungen.

Schwere Herzinsuffizienz.

Schwere Niereninsuffizienz.

Leberinsuffizienz.

Kinder unter 12 Jahren.

Das 3. Schwangerschafts-Trimester und Stillzeit (siehe unter Abschnitt 4.6 und 5.3).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann durch dessen Anwendung über den kürzestmöglichen Zeitraum verringert werden. Wenn sich kein Behandlungserfolg einstellt, ist die Therapie abzubrechen.

Selten wurden Fälle schwerer, sehr selten fataler Leberschäden berichtet (siehe unter Abschnitt 4.8). Bei Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen (z.B. Anorexie, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, dunkler Urin), oder bei Auftreten eines abnormalen Leberfunktionstests muss die Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abgebrochen werden. Diese Patienten dürfen nicht mehr auf Nimesulid eingestellt werden. Leberschäden nach kurzer Einnahmedauer von Nimesulid sind in den meisten Fällen reversibel.

Gleichzeitige Einnahme von Substanzen mit bekannter hepatotoxischer Wirkung und Alkoholmissbrauch müssen vermieden werden, da sie das Risiko hepatischer Nebenwirkungen erhöhen können.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden während der Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, keine zusätzlichen Analgetika einzunehmen. Die gleichzeitige Einnahme verschiedener NSAR ist nicht empfohlen.

Gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen/Perforationen können zu jedem Zeitpunkt während der Nimesulid-Behandlung mit oder ohne Vorzeichen oder bereits vorhandener Anamnese auftreten. Bei Auftreten gastrointestinaler Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abzubrechen. Bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, Ulzera, Hämorrhagien, ulzerativer Colitis oder Morbus Crohn in der Anamnese sollte Nimesulid mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, eine Verschlechterung der Nierenfunktion bewirken kann. Im Fall einer Verschlechterung ist die Therapie abzubrechen (siehe unter Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten neigen zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko während der Behandlung mit NSARs wie gastrointestinale Blutungen und Perforationen; Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz und müssen deshalb angemessen klinisch überwacht werden.

Nimesulid kann die Plättchenfunktion beeinträchtigen und sollte deshalb bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch unter Abschnitt 4.3). <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sind jedoch kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe.

Fieber, bedingt durch eine zugrunde liegende bakterielle Infektion, kann durch NSAR maskiert werden.

Die Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen nicht empfohlen. Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, sollten in Betracht ziehen, Nimesulid abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Einnahme von Warfarin, ähnlicher Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko hämorrhagischer Komplikationen. Eine gleichzeitige Einnahme mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist deshalb nicht empfohlen und für Patienten mit schweren Koagulationsstörungen kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, muss der Patient engmaschig überwacht werden.

Pharmakodynamische/pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Diuretika

Bei gesunden Patienten kann Nimesulid die diuretische Wirkung von Furosemid auf die Natrium- und, in geringerem Ausmaß, auf die Kalium-Exkretion vorübergehend reduzieren. Es kommt zu einer Reduktion der AUC um 20% und kumulativer Furosemid-Exkretion ohne Beeinträchtigung der renalen Clearance. Gleichzeitige Verabreichung von Furosemid und von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bedarf Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz (siehe auch unter Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren die Lithium Clearance und führen zu erhöhten Plasma-Lithium-Werten und Lithium-Toxizität. Werden <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> Patienten unter Lithium-Therapie verordnet, so müssen die Lithiumwerte streng überwacht werden.

In-vivo Studien zur gleichzeitigen Verabreichung von Glibenclamid, Theophyllin, Warfarin, Digoxin, Cimetidin und Antacida (z.B. Kombinationspräparate aus Aluminium und Magnesiumhydroxid) zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Nimesulid hemmt das Enzym CYP2C9. Die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über CYP2C9 abgebaut werden, können deshalb unter Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, erhöht sein.

Es ist Vorsicht geboten wenn Nimesulid weniger als 24 Stunden vor oder nach Methotrexat eingenommen wird, da die Plasma-Methotrexat-Werte ansteigen und die Methotrexat-Toxizität zunehmen kann.

Die Nephrotoxizität von Cyclosporinen kann durch die Beeinflussung der renalen Prostaglandine durch Prostaglandinsynthesehemmer wie Nimesulid erhöht sein.

Einflüsse anderer Substanzen auf Nimesulid:

In vitro Studien zeigten eine, trotz möglicher Beeinflussung der Plasmaspiegel, klinisch nicht relevante Verdrängung von Nimesulid durch Tolbutamide, Salicylsäure und Valproinsäure aus den Bindungsstellen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist im 3. Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3).

Wie andere NSAR sind <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.4).

Wie andere NSAR, die als Hemmer der Prostaglandinsynthese bekannt sind, kann auch Nimesulid zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus, zu pulmonaler Hypertension, Oligurie, Oligoamniosis, erhöhtem Blutungsrisiko, Unteriner Inertia und peripheren Ödemen führen. Es wurde vereinzelt von Nierenversagen bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter in der späten Schwangerschaft Nimesulid eingenommen hatten.

Weitere Studien an Kaninchen geben Hinweise auf eine atypische Reproduktionstoxizität (siehe unter Abschnitt 5.3). Es liegt keine ausreichende Erfahrung für die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Aus diesem Grund ist die Verschreibung während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Nimesulid in die Muttermilch übertritt. <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> sind in der Stillzeit kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Untersuchungen über die Auswirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Bei Auftreten von Benommenheit, Schwindel oder Müdigkeit nach der Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, sollten die betroffenen Patienten kein Fahrzeug lenken oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung unerwünschter Nebenwirkungen basiert auf kontrollierten, klinischen Studien* (circa 7.800 Patienten) und auf Beobachtungen nach Markteinführung mit Häufigkeiten die wie folgt klassifiziert werden: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, < 1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10000, <1/1000); sehr selten (<1/10000), inklusive Einzelfälle.

<i>Erkrankungen des Blutes</i>	Selten	Anämie* Eosinophilie*
	Sehr selten	Thrombozytopenie Panzytopenie Purpura
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeit*
	Sehr selten	Anaphylaxie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Hyperkaliämie*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Angstzustände* Nervosität* Alpträume*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Benommenheit*
	Sehr selten	Kopfschmerzen Müdigkeit Enzephalopathie (Reye-Syndrom)
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Verschwommenes Sehen*
	Sehr selten	Sehstörungen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Sehr selten	Schwindel
<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Tachykardie*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypertonie*
	Selten	Blutungen* Blutdruckschwankungen* Hitzewallungen*

<i>Erkrankungen der Atemwege</i>	Gelegentlich	Dyspnö*
	Sehr selten	Asthma Bronchospasmen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Diarrhö* Übelkeit* Erbrechen*
	Gelegentlich	Verstopfung* Blähungen* Gastritis*
	Sehr selten	Bauchschmerzen Dyspepsie Stomatitis Blutstuhl Magen-Darm-Blutungen Zwölffingerdarmgeschwür und Durchbruch Magengeschwür und Durchbruch
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i> (vergl. Abschnitt 4.4. "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")	Sehr selten	Hepatitis Fulminante Hepatitis (einschließlich tödliche Fälle) Gelbsucht Gallenstauung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Juckreiz* Hautausschlag* Verstärktes Schwitzen*
	Selten	Erythem* Dermatitis*
	Sehr selten	Nesselausschlag Quincke-Ödem Gesichtsödem Erythema exsudativum multiforme Stevens-Johnson-Syndrom Lyell-Syndrom
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Selten	Dysurie* Hämaturie* Harnverhaltung*
	Sehr selten	Nierenversagen Oligurie Interstitielle Nephritis
<i>Allgemein Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Ödem*
	Selten	Unwohlsein* Schwäche*
	Sehr selten	Hypothermie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Anstieg der Leberenzyme*

*Häufigkeit nach der klinischen Studie

4.9 Überdosierung

Nach akuter NSAR Überdosierung kommt es gewöhnlich zu Lethargie, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen und epigastrischen Schmerzen. Diese Symptome sind durch supportive Maßnahmen generell reversibel. Es kann zum Auftreten gastrointestinaler Blutungen kommen. Hypertension, akutes Nierenversagen, Atemdepression, und Koma wurden selten beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Aufnahme therapeutischer NSAR Dosen beobachtet und können daher auch in Folge einer Überdosierung auftreten.

Nach einer NSAR Überdosierung sollten die für den Patienten notwendigen symptomatischen und supportiven Maßnahmen ergriffen werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Es liegen

keine Informationen zur Elimination von Nimesulid durch Hämodialyse vor. In Anbetracht der hohen Plasmaproteinbindung (bis zu 97,5%) stellt Hämodialyse bei einer Überdosierung keine geeignete Gegenmaßnahme dar. Es wird empfohlen, bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme Beschwerden entwickeln bzw. eine Überdosis Nimesulid eingenommen haben, Erbrechen auszulösen und/ oder mit Aktivkohle (60-100g für Erwachsene) und/ oder osmotisch wirksame Abführmittel zu behandeln. Forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins, Hämodialyse oder Hämo-perfusion scheinen aufgrund der hohen Proteinbindung keine sinnvollen Maßnahmen darzustellen. Renale und hepatische Funktionen sollten beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: M01AX17

Nimesulid ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum mit analgetischer und antipyretischer Wirkung, das als Inhibitor des Prostaglandin-Synthese-Enzyms Cyclooxygenase wirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nimesulid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Nach Verabreichung einer Einmaldosis von 100mg an Erwachsene wird eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 3-4 mg/l nach 2-3 Stunden erreicht (AUC von 20-35 mg*h/l). Im Vergleich dazu wurden auch nach 7 tägiger Gabe von 100 mg Nimesulid 2x pro Tag keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Bei Betrachtung von AUC und C_{max} liegt nach einer Einzeldosis Nimesulid-β-cyclodextrin 400 mg Granulat bzw. Nimesulid 100 mg Granulat Bioäquivalenz vor. Weiters ist für beide Substanzen die t_{1/2} nahezu identisch, während die T_{max} entsprechend 1,5 für Nimesulid-β-cyclodextrin Sachets bzw. 2,5 Stunden für <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> Sachets beträgt. Damit zeichnen sich Nimesulid-β-cyclodextrin Sachets durch eine raschere Resorption aus.

Plasmaproteinbindung: bis zu 97,5%.

Nimesulid wird in der Leber über verschiedene Wege wie etwa über das Cytochrom P450 (CYP) 2C9 Isoenzym metabolisiert. Daher muss mit potentiellen Wechselwirkungen gerechnet werden, wenn andere Substanzen verabreicht werden, die auch über CYP 2C9 metabolisiert werden (siehe unter Abschnitt 4.5). Der Hauptmetabolit von Nimesulid ist sein Para-Hydroxy Derivat, welches ebenfalls eine pharmakologische Aktivität aufweist. Die Zeit bis zum Auftreten des Metaboliten im Kreislaufsystem ist kurz (sie beträgt 0,8 Stunden). Die Bildungskonstante des Metaboliten ist gering und ist bedeutend geringer als die Absorptionskonstante von Nimesulid selbst. Hydroxynimesulid ist der einzige Metabolit, der im Plasma nachgewiesen werden kann und wird fast zur Gänze konjugiert. T_{1/2} beträgt 3,2 - 6 Stunden.

Die Ausscheidung von Nimesulid erfolgt größtenteils über den Urin (etwa 50% der verabreichten Dosis). Nur 1-3% werden unverändert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Hydroxynimesulid liegt nur glukuronidiert vor. Etwa 29% der verabreichten Dosis werden nach der Metabolisierung über die Fäces eliminiert.

In Untersuchungen bei älteren Patienten ergaben sich nach akuter oder wiederholter Verabreichung von Nimesulid keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter.

In einer akut-experimentellen Studie bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin Clearance 30-80 ml/min) konnten im Vergleich zu gesunden Probanden keine erhöhten maximalen Plasmakonzentrationen von Nimesulid und seinem Hauptmetabolit nachgewiesen werden. AUC und t_{1/2} β waren um 50% erhöht, jedoch immer im Bereich der pharmakokinetischen Werte, die auch an gesunden Probanden beobachtet werden konnten. Wiederholte Verabreichung von Nimesulid führte nicht zu Akkumulation.

Nimesulid ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe unter Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf üblichen pharmakologischen Studien zu Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und carcinogenem Potential, weisen auf keinerlei besondere Risiken für den Menschen hin.

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung zeigte Nimesulid gastrointestinale, renale und hepatische Toxizität.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach systemischer Verabreichung von Nimesulid (bei Verwendung von für das Muttertier nicht toxischer Dosen) embryotoxische und teratogene Effekte (Skelettfehlbildungen, Dilatation der Hirnventrikel) in Kaninchen, nicht aber in Ratten beobachtet. In Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der Nachkommen in der frühen postnatalen Phase nachgewiesen und Nimesulid zeigte negative Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
NIMESULID 100 MG ODER 200 MG-ZÄPFCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<HANDELSNAME>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 100mg oder 200mg Nimesulid.

Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen: <Firmenspezifisch>.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung akuter Schmerzzustände.

Symptomatische Behandlung schmerzhafter Osteoarthritis (Arthrose).

Primäre Dysmenorrhoe

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sollten nur solange eingenommen werden wie es die klinische Situation verlangt.

Erwachsene

100 mg oder 200 mg NimesulidZäpfchen: zweimal täglich 200 mg.

Ältere Personen:

Eine Reduktion der Tagesdosis für ältere Patienten ist nicht erforderlich (siehe unter Abschnitt 5.2).

Kinder (< 12 Jahre):

Bei diesen Patienten sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe auch unter Abschnitt 4.3).

Jugendliche (12-18 Jahre):

Aufgrund des pharmakokinetischen Profils bei Erwachsenen und den pharmakodynamischen Charakteristika von Nimesulid ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei leichter bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist gemäß pharmakokinetischer Daten keine Dosisanpassung nötig (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min). In Fällen schwerer Nierenfunktionsstörung sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten, kontraindiziert (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist sind <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Nimesulid oder einen anderen Bestandteile des Präparats.
Bekannte Überempfindlichkeit (z.B. Bronchospasmus, Rhinitis, Urtikaria) gegen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

Bekannte hepatotoxische Reaktionen gegen Nimesulid.

Aktive gastrische oder duodenale Ulzera; rezidivierende Ulzera oder gastrointestinale Blutungen; cerebrovasculäre Blutungen oder andere aktive Blutungen oder Blutungsstörungen.

Schwere Koagulationsstörungen.

Schwere Herzinsuffizienz.

Schwere Niereninsuffizienz.

Leberinsuffizienz.

Kinder unter 12 Jahren.

Das 3. Schwangerschafts-Trimester und Stillzeit (siehe unter Abschnitt 4.6 und 5.3).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann durch dessen Anwendung über den kürzestmöglichen Zeitraum verringert werden. Wenn sich kein Behandlungserfolg einstellt, ist die Therapie abzubrechen.

Selten wurden Fälle schwerer, sehr selten fataler Leberschäden berichtet (siehe unter Abschnitt 4.8). Bei Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen (z.B. Anorexie, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, dunkler Urin), oder bei Auftreten eines abnormalen Leberfunktionstests muss die Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abgebrochen werden. Diese Patienten dürfen nicht mehr auf Nimesulid eingestellt werden. Leberschäden nach kurzer Einnahmedauer von Nimesulid sind in den meisten Fällen reversibel.

Gleichzeitige Einnahme von Substanzen mit bekannter hepatotoxischer Wirkung und Alkoholmissbrauch müssen vermieden werden, da sie das Risiko hepatischer Nebenwirkungen erhöhen können.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden während der Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, keine zusätzlichen Analgetika einzunehmen. Die gleichzeitige Einnahme verschiedener NSAR ist nicht empfohlen.

Gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen/Perforationen können zu jedem Zeitpunkt während der Nimesulid-Behandlung mit oder ohne Vorzeichen oder bereits vorhandener Anamnese auftreten. Bei Auftreten gastrointestinaler Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, abzubrechen. Bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, Ulzera, Hämorrhagien, ulzerativer Colitis oder Morbus Crohn in der Anamnese sollte Nimesulid mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, eine Verschlechterung der Nierenfunktion bewirken kann. Im Fall einer Verschlechterung ist die Therapie abzubrechen (siehe unter Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten neigen zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko während der Behandlung mit NSARs wie gastrointestinale Blutungen und Perforationen; Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz und müssen deshalb angemessen klinisch überwacht werden.

Nimesulid kann die Plättchenfunktion beeinträchtigen und sollte deshalb bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch unter Abschnitt 4.3). <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten>, sind jedoch kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe.

Fieber, bedingt durch eine zugrunde liegende bakterielle Infektion, kann durch NSAR maskiert werden.

Die Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen nicht empfohlen. Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, sollten in Betracht ziehen, Nimesulid abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Einnahme von Warfarin, ähnlicher Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko hämorrhagischer Komplikationen. Eine gleichzeitige Einnahme mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist deshalb nicht empfohlen und für Patienten mit schweren Koagulationsstörungen kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, muss der Patient engmaschig überwacht werden.

Pharmakodynamische/pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Diuretika

Bei gesunden Patienten kann Nimesulid die diuretische Wirkung von Furosemid auf die Natrium- und, in geringerem Ausmaß, auf die Kalium-Exkretion vorübergehend reduzieren. Es kommt zu einer Reduktion der AUC um 20% und kumulativer Furosemid-Exkretion ohne Beeinträchtigung der renalen Clearance. Gleichzeitige Verabreichung von Furosemid und von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bedarf Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz (siehe auch unter Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren die Lithium Clearance und führen zu erhöhten Plasma-Lithium-Werten und Lithium-Toxizität. Werden <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> Patienten unter Lithium-Therapie verordnet, so müssen die Lithiumwerte streng überwacht werden.

In-vivo Studien zur gleichzeitigen Verabreichung von Glibenclamid, Theophyllin, Warfarin, Digoxin, Cimetidin und Antacida (z.B. Kombinationspräparate aus Aluminium und Magnesiumhydroxid) zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Nimesulid hemmt das Enzym CYP2C9. Die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über CYP2C9 abgebaut werden, können deshalb unter Therapie mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, erhöht sein.

Es ist Vorsicht geboten wenn Nimesulid weniger als 24 Stunden vor oder nach Methotrexat eingenommen wird, da die Plasma-Methotrexat-Werte ansteigen und die Methotrexat-Toxizität zunehmen kann.

Die Nephrotoxizität von Cyclosporinen kann durch die Beeinflussung der renalen Prostaglandine durch Prostaglandinsynthesehemmer wie Nimesulid erhöht sein.

Einflüsse anderer Substanzen auf Nimesulid:

In vitro Studien zeigten eine, trotz möglicher Beeinflussung der Plasmaspiegel, klinisch nicht relevante Verdrängung von Nimesulid durch Tolbutamide, Salicylsäure und Valproinsäure aus den Bindungsstellen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, ist im 3. Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3).

Wie andere NSAR sind <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.4).

Wie andere NSAR, die als Hemmer der Prostaglandinsynthese bekannt sind, kann auch Nimesulid zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus, zu pulmonaler Hypertension, Oligurie, Oligoamniosis, erhöhtem Blutungsrisiko, Unteriner Inertia und peripheren Ödemen führen. Es wurde vereinzelt von Nierenversagen bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter in der späten Schwangerschaft Nimesulid eingenommen hatten.

Weitere Studien an Kaninchen geben Hinweise auf eine atypische Reproduktionstoxizität (siehe unter Abschnitt 5.3). Es liegt keine ausreichende Erfahrung für die Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Aus diesem Grund ist die Verschreibung während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Nimesulid in die Muttermilch übertritt. <Arzneimittel, die Nimesulid enthalten> sind in der Stillzeit kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Untersuchungen über die Auswirkungen von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

Bei Auftreten von Benommenheit, Schwindel oder Müdigkeit nach der Einnahme von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, sollten die betroffenen Patienten kein Fahrzeug lenken oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung unerwünschter Nebenwirkungen basiert auf kontrollierten, klinischen Studien* (circa 7.800 Patienten) und auf Beobachtungen nach Markteinführung mit Häufigkeiten die wie folgt klassifiziert werden: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, < 1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10000, <1/1000); sehr selten (<1/10000), inklusive Einzelfälle.

<i>Erkrankungen des Blutes</i>	Selten	Anämie* Eosinophilie*
	Sehr selten	Thrombozytopenie Panzytopenie Purpura
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeit*
	Sehr selten	Anaphylaxie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Hyperkaliämie*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Angstzustände* Nervosität* Alpträume*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Benommenheit*
	Sehr selten	Kopfschmerzen Müdigkeit Enzephalopathie (Reye-Syndrom)
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Verschwommenes Sehen*
	Sehr selten	Sehstörungen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Sehr selten	Schwindel

<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Tachykardie*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypertonie*
	Selten	Blutungen* Blutdruckschwankungen* Hitzewallungen*
<i>Erkrankungen der Atemwege</i>	Gelegentlich	Dyspnö*
	Sehr selten	Asthma Bronchospasmen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Diarrhö* Übelkeit* Erbrechen*
	Gelegentlich	Verstopfung* Blähungen* Gastritis*
	Sehr selten	Bauchschmerzen Dyspepsie Stomatitis Blutstuhl Magen-Darm-Blutungen Zwölffingerdarmgeschwür und Durchbruch Magengeschwür und Durchbruch
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i> (vergl. Abschnitt 4.4. "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")	Sehr selten	Hepatitis Fulminante Hepatitis (einschließlich tödliche Fälle) Gelbsucht Gallenstauung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Juckreiz* Hautausschlag* Verstärktes Schwitzen*
	Selten	Erythem* Dermatitis*
	Sehr selten	Nesselausschlag Quincke-Ödem Gesichtsödem Erythema exsudativum multiforme Stevens-Johnson-Syndrom Lyell-Syndrom
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Selten	Dysurie* Hämaturie* Harnverhaltung*
	Sehr selten	Nierenversagen Oligurie Interstitielle Nephritis
<i>Allgemein Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Ödem*
	Selten	Unwohlsein* Schwäche*
	Sehr selten	Hypothermie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Anstieg der Leberenzyme*

*Häufigkeit nach der klinischen Studie

4.9 Überdosierung

Nach akuter NSAR Überdosierung kommt es gewöhnlich zu Lethargie, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen und epigastrischen Schmerzen. Diese Symptome sind durch supportive Maßnahmen generell reversibel. Es kann zum Auftreten gastrointestinaler Blutungen kommen. Hypertension, akutes Nierenversagen, Atemdepression, und Koma wurden selten beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Aufnahme therapeutischer NSAR Dosen beobachtet und können daher auch in Folge einer Überdosierung auftreten.

Nach einer NSAR Überdosierung sollten die für den Patienten notwendigen symptomatischen und supportiven Maßnahmen ergriffen werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Es liegen keine Informationen zur Elimination von Nimesulid durch Hämodialyse vor. In Anbetracht der hohen Plasmaproteinbindung (bis zu 97,5%) stellt Hämodialyse bei einer Überdosierung keine geeignete Gegenmaßnahme dar. Es wird empfohlen, bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme Beschwerden entwickeln bzw. eine Überdosis Nimesulid eingenommen haben, Erbrechen auszulösen und/ oder mit Aktivkohle (60-100g für Erwachsene) und/ oder osmotisch wirksame Abführmittel zu behandeln. Forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins, Hämodialyse oder Hämo-perfusion scheinen aufgrund der hohen Proteinbindung keine sinnvollen Maßnahmen darzustellen. Renale und hepatische Funktionen sollten beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: M01AX17

Nimesulid ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum mit analgetischer und antipyretischer Wirkung, das als Inhibitor des Prostaglandin-Synthese-Enzyms Cyclooxygenase wirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger Gabe von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten> 200 mg Zäpfchen wird eine maximale Plasmakonzentration von 2 mg/l nach 4 Stunden erreicht und eine mittleren AUC von 27 mg h/l. Steady State Werte: C_{max} 3 mg/l, T_{max} = 4 Stunden und AUC 25 mg*h/l.

<Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten> 200 mg Suppositorien waren trotz längerer T_{max} und verringerter C_{max} bioäquivalent mit <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten> 100 mg Tabletten.

Plasmaproteinbindung: bis zu 97,5%.

Nimesulid wird in der Leber über verschiedene Wege wie etwa über das Cytochrom P450 (CYP) 2C9 Isoenzym metabolisiert. Daher muss mit potentiellen Wechselwirkungen gerechnet werden, wenn andere Substanzen verabreicht werden, die auch über CYP 2C9 metabolisiert werden (siehe unter Abschnitt 4.5). Der Hauptmetabolit von Nimesulid ist sein Para-Hydroxy Derivat, welches ebenfalls eine pharmakologische Aktivität aufweist. Die Zeit bis zum Auftreten des Metaboliten im Kreislaufsystem ist kurz (sie beträgt 0,8 Stunden). Die Bildungskonstante des Metaboliten ist gering und ist bedeutend geringer als die Absorptionskonstante von Nimesulid selbst. Hydroxynimesulid ist der einzige Metabolit, der im Plasma nachgewiesen werden kann und wird fast zur Gänze konjugiert. T_½ beträgt 3,2 - 6 Stunden.

Die Ausscheidung von Nimesulid erfolgt großteils über den Urin (etwa 50% der verabreichten Dosis). Nur 1-3% werden unverändert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Hydroxynimesulid liegt nur glukuronidiert vor. Etwa 29% der verabreichten Dosis werden nach der Metabolisierung über die Fäces eliminiert.

In Untersuchungen bei älteren Patienten ergaben sich nach akuter oder wiederholter Verabreichung von Nimesulid keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter.

In einer akut-experimentellen Studie bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin Clearance 30-80 ml/min) konnten im Vergleich zu gesunden Probanden keine erhöhten maximalen Plasmakonzentrationen von Nimesulid und seinem Hauptmetabolit nachgewiesen werden. AUC und t_{1/2} β waren um 50% erhöht, jedoch immer im Bereich der pharmakokinetischen Werte, die auch an gesunden Probanden beobachtet werden konnten. Wiederholte Verabreichung von Nimesulid führte nicht zu Akkumulation.

Nimesulid ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe unter Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf üblichen pharmakologischen Studien zu Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und carcinogenem Potential, weisen auf keinerlei besondere Risiken für den Menschen hin.

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung zeigte Nimesulid gastrointestinale, renale und hepatische Toxizität.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach systemischer Verabreichung von Nimesulid (bei Verwendung von für das Muttertier nicht toxischer Dosen) embryotoxische und teratogene Effekte (Skelettfehlbildungen, Dilatation der Hirnventrikel) in Kaninchen, nicht aber in Ratten beobachtet. In Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der Nachkommen in der frühen postnatalen Phase nachgewiesen und Nimesulid zeigte negative Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

NIMESULID-GEL/ CREME 3%

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<HANDELSNAME>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nimesulid 3%-Gel/ Creme enthält 3% (w/w) Nimesulid. (1 g Gel/ Creme enthält 30 mg Nimesulid) (Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1).

3. DARREICHUNGSFORM

Gel: <Firmenspezifisch>

Creme: <Firmenspezifisch>

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen bei Verstauchungen und akuter traumatischer Tendinitis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene: Nimesulid 3%-Gel/ Creme (üblicherweise 3 g, entsprechend einem Strang von 6 bis 7 cm Länge) 2–3 mal täglich dünn auf die betroffene Region auftragen und einmassieren, bis es vollständig resorbiert ist

Anwendungsdauer: 7–15 Tage.

Kinder unter 12 Jahren: Mit Nimesulid 3%-Gel/ Creme wurden keine Untersuchungen an Kindern durchgeführt. Da keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, sollte das Präparat bei Kindern nicht angewendet werden (siehe unter Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Nimesulid oder einem im Gel/ Creme enthaltenen Hilfsstoff.

Anwendung bei Patienten, bei denen mit Aspirin oder anderen Arzneimitteln, die zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese führen, allergische Reaktionen wie Rhinitis, Urtikaria oder Bronchospasmus aufgetreten sind.

Anwendung bei geschädigter oder offener Haut oder bei lokalen Infektionen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen topischen Cremes.

Kinder unter 12 Jahren.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nimesulid 3%-Gel/ Creme sollte nicht auf Hautverletzungen bzw. offene Wunden aufgetragen werden.

Nimesulid 3%-Gel/ Creme sollte nicht mit Augen oder Schleimhaut in Kontakt kommen. Für den Fall, daß es versehentlich doch zu Augen- oder Schleimhautkontakt gekommen ist, sofort mit Wasser spülen.

Nimesulid 3%-Gel/ Creme sollte auf keinen Fall oral eingenommen werden.

Nach dem Aufbringen des Gels sollten die Hände gewaschen werden.

Nimesulid 3%-Gel/ Creme sollte nicht in Verbindung mit Okklusionsverbänden angewendet werden.

Nimesulid 3%-Gel/ Creme wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.3).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der minimal effektiven Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum verringert werden.

Bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, aktivem oder vermutetem peptischen Ulkus, schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, schweren Gerinnungsstörungen oder schweren/ nicht behandelten Herzfehlern ist Vorsicht geboten.

Da die Anwendung von Nimesulid 3%-Gel/ Creme an überempfindlichen Patienten nicht untersucht wurde, ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) Vorsicht geboten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich während der Behandlung eine Überempfindlichkeit gegen Nimesulid 3%-Gel/ Creme entwickelt.

Da mit anderen topischen NSARs Brennen auf der Haut und in Ausnahmefällen eine Photodermatitis auftreten können, sollte auch nach Anwendung von Nimesulid 3%-Gel/ Creme auf das Auftreten solcher Erscheinungen geachtet werden.

Um das Photosensitivitätsrisiko zu verringern, sollten die Patienten vor direktem oder künstlichem (Solarium) Sonnenlicht gewarnt werden.

Wenn die auftretenden Beschwerden anhalten oder sich verstärken, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Nimesulid 3%-Gel/ Creme sind bei topischer Anwendung keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt oder zu erwarten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine relevanten Daten über die topische Anwendung von <Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten>, bei Schwangeren oder in der Stillzeit vor. Daher sollte Nimesulid 3%-Gel/ Creme während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verwendet werden, solange keine ausdrückliche Notwendigkeit dazu besteht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Untersuchungen über die Auswirkung von Nimesulid 3%-Gel/ Creme auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien an einer limitierten Patientenzahl wurden leichte lokale Reaktionen beobachtet.

Häufigkeitskategorien:

sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, < 1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10000, <1/1000); sehr selten (<1/10000), inklusive Einzelfälle

Erkrankungen der Haut oder des Unterhautzellgewebes (siehe unter Abschnitt 4.4)	Häufig	Juckreiz Erytheme
---	--------	----------------------

4.9 Überdosierung

Eine Intoxikation mit Nimesulid als Folge einer topischen Anwendung von Nimesulid 3%-Gel oder Creme ist nicht zu erwarten, besonders da die höchsten Plasmaspiegel von Nimesulid nach der Anwendung von Nimesulid 3%-Gel / Creme weit unter jenen liegen, die nach systemischer Verabreichung beobachtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: M02AA.

Nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) zur topischen Anwendung.

Nimesulid ist ein Inhibitor der Cyclooxygenase, eines Enzyms der Prostaglandinsynthese.

Cyclooxygenase bildet Prostaglandine, von denen einige von Bedeutung für Entstehung und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei topischer Anwendung von Nimesulid 3% sind die Plasmakonzentrationen von Nimesulid im Vergleich zur oralen Gabe sehr niedrig. Nach einer einmaligen Applikation von 200mg Nimesulid als Gel wurde die höchste Plasmakonzentration mit 9,77 ng/ ml nach 24 Stunden beobachtet. Der Hauptmetabolit, 4-Hydroxy-Nimesulid, konnte nicht nachgewiesen werden. Nach Erreichen des Steady State (Tag 8) wurden höhere Peak Plasmakonzentrationen gemessen ($37,25 \pm 13,25$ ng/ml). Diese lagen dennoch fast 100 mal niedriger als die entsprechenden Werte nach wiederholter oraler Verabreichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die lokale Verträglichkeit und das Irritations- und Sensibilisierungspotential von Nimesulid 3% wurden in mehreren anerkannten Tiermodellen geprüft. Die Ergebnisse weisen auf eine gute Verträglichkeit von Nimesulid 3% hin.

Präklinische Daten über systemisch verabreichtes Nimesulid weisen auf keinerlei besonderen Risiken für den Menschen hin. Diese Ergebnisse basieren auf üblichen pharmakologischen Studien zu Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und carcinogenem Potential.

In Studien zur Toxizität nach wiederholter systemischer Verabreichung von Nimesulid konnte gastrointestinale, renale und hepatische Toxizität beobachtet werden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach systemischer Verabreichung von Nimesulid (bei Verwendung von für das Muttertier nicht toxischer Dosen) embryotoxische und teratogene Effekte (Skelettfehlbildungen, Dilatation der Hirnventrikel in Kaninchen, nicht aber in Ratten beobachtet. In Ratten wurde erhöhte Mortalität in der frühen postnatalen Periode und negativer Einfluss auf die Fertilität der Nachkommen nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

- 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**
- 8. ZULASSUNGSNUMMER**
- 9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**
- 10. STAND DER INFORMATION**