

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteen veto oli nimesulidi sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteen veto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

**NIMESULIDI 100 MG TABLETIT, LIUKENEVA TABLETIT, PORETABLETIT,
PÄÄLLYSTETYT TABLETIT, KAPSELIT, KOVAT KAPSELIT,
NIMESULIDI 50/100 MG RAKEET TAI JAUHE ORAALISUSPENSIOTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KAUPPANIMI>

VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti, liukeneva tabletti, poretabletti, päällystetty tabletti, kapseli, kova kapseli sisältää 100 mg nimesulidia.

Annosraepussit sisältävät 50 tai 100 mg nimesulidia.

Oraalisuspensio sisältää 10 mg, 20 mg tai 50 mg nimesulidia millilitraa kohden.

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, liukeneva tabletti, poretabletti, päällystetty tabletti: <Yrityskohtainen>.

Rakeet tai jauhe oraalisuspensiota varten: <Yrityskohtainen>.

Kapseli, kova kapseli: <Yrityskohtainen>.

Oraalisuspensio: <Yrityskohtainen>.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin kivun hoito.

Kivuliaan nivelrikon oireenmukainen hoito.

Primaarinen dysmenorrea.

4.2 Annostus ja antotapa

<Nimesulidi-valmisteiden> käyttö tulee rajata kliinisen tilan perusteella mahdollisimman lyhyeksi.

Aikuiset:

100 mg nimesuliditabletit, liukenevat tabletit, poretabletit, päällystetyt tabletit, kapselit, kovat kapselit, 50 mg ja 100 mg annosrakeet tai jauhe, 1%, 2% ja 5% oraalisuspensio : 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa aterian jälkeen

Iäkkäät potilaat: iäkkäille potilaille ei ole tarvetta pienentää päivittäistä annosta , ks. kohta 5.2).

Lapset (< 12 vuotta): <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia näille potilaille, ks. kohta 4.3).

Nuoret (12-18 vuotta): annostusta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla aikuisilla havaitun kineettisen profiilin ja farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: farmakokinetiikan perusteella ei annoksen säätäminen ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), mutta <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks.kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: <Nimesulidi-valmisteiden> käyttö on vasta-aiheista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. (ks. kohta5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys nimesulidille tai joillekin valmisteiden apuaineille.

Aiemmat yliherkkyysreaktiot (esim. bronkospasmi, nuha, urtikaria) asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille.

Aiemmat maksareaktiot nimesulidin käytön yhteydessä.

Tuore maha- tai pohjukaissuolihaava, aiemmat toistuneet haavaumat tai gastrointestinaalinen vuoto, aiempi

aivoverenvuoto tai muut aktiivit vuodot tai vuotohäiriöt.

Vaikeat hyytymishäiriöt.

Vaikea sydämenvajaatoiminta

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Alle 12-vuotiaat lapset.

Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten esiintymisen vaaraa voidaan vähentää käyttämällä <Nimesulidivalmisteita> mahdollisimman lyhyen ajan.

Hoito tulee lopettaa, jos hyötyä ei ilmene.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttöön on harvoin raportoitu liittyneen vakavia maksahaittoja, mukaan lukien erittäin harvoin kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. myös kohta 4.8). <Nimesulidivalmisteiden> käyttö tulee keskeyttää niillä potilailla, joiden maksa-arvot kohoavat tai jotka kokevat hoidon aikana maksan vaurioihin sopivia oireita (esim. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, uupumus, tummavirtsaisuus). Näitä potilaita ei tule uudelleen altistaa nimesulidille. Maksavauriota, joka oli useimmissa tapauksissa palautuva, on raportoitu lyhytaikaisen käytön jälkeen.

Samanaikaista tunnetusti hepatotoksisten lääkkeiden ja alkoholin käyttöä tulee välttää <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana, koska ne saattavat lisätä maksareaktioiden vaaraa.

<Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana potilaita tulee opastaa pidättäytymään muiden särkylääkkeiden samanaikaisesta käytöstä. Samanaikaista tulehduskipulääkkeiden käyttöä ei suositella.

Gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma/perforaatio voi syntyä milloin tahansa hoidon aikana ilman ennako-oireita tai aiempaa gastrointestinaalista tapahtumaa. Jos gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma todetaan, tulee nimesulidihoito lopettaa. Nimesulidia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut gastrointestinaalisia häiriöitä kuten peptinen haava, gastrointestinaalinen verenvuoto, haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti.

Munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito vaatii varovaisuutta, koska <Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa johtaa munuaisten heikkenemiseen. Jos näin käy, tulee hoito keskeyttää (ks. myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, mukaan lukien gastrointestinaalinen verenvuoto ja perforaatio, munuaisten, sydämen ja maksan toiminnan häiriintyminen. Siksi näiden potilaiden asianmukainen kliininen seuranta on suotavaa.

Koska nimesulidi saattaa häiritä verihiutaleiden toimintaa, sitä tulee käyttää varoen verenvuotoihin taipuvaisille potilaille (ks. myös kohta 4.3). <Nimesulidivalmisteiden> käytöllä ei kuitenkaan voida korvata asetyylisalisyylihapoa kardiovaskulaarisessa profylaksiassa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat peittää bakteeritulehdukseen liittyvän kuumeen.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä niitä suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita naisille, joiden on vaikea tulla raskaaksi, tai jotka ovat hedelmättömyyden syitä selvittävissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Varfariinia tai sen kaltaisia antikoagulantteja tai asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla on <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana suurentunut vuotokomplikaatiovaara. Siksi tällainen yhdistelmä ei ole suositeltava (ks. myös kohta 4.4) ja on vasta-aiheinen potilailla joilla on vakavia hyyttymishäiriöitä (ks. myös kohta 4.3). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, tulee antikoagulantin vaikutusta seurata tarkasti.

Farmakodynaamiset/farmakokineettiset yhteisvaikutukset diureettien kanssa

Terveillä henkilöillä nimesulidi heikentää ohimenevästi furosemidin vaikutusta natriumin eritykseen ja vähemmässä määrin kaliumin eritykseen sekä vähentää diureettista vastetta.

Samanaikainen nimesulidin ja furosemidin anto johtaa furosemidin AUC:n (noin 20 %), ja kumulatiivisen erityksen laskuun vaikuttamatta munuaispuhdistumaan.

<Nimesulidivalmisteiden> ja furosemidin samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta herkillä munuais- ja sydänpotilailla, kuten on kerrottu kohdassa 4.4.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu vähentävän litiumin puhdistumaa johtuen kohonneisiin litiumpitoisuuksiin plasmassa ja litiumin haittavaikutusten lisääntymiseen. Jos <Nimesulidivalmisteita> määrätään litiumhoidossa oleville potilaille, tulee litiumpitoisuuksia seurata tarkasti.

Mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia glibenklamidin, teofylliinin, varfariinin, digoksiinin, simetidiinin ja antasidien (alumiini- ja magnesiumhydroksidi) kanssa on tutkittu *in vivo*. Mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Nimesulidi on CYP2C9-estäjä. Tämän entsyymien substraattina toimivien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, kun <Nimesulidivalmisteita> käytetään samanaikaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä nimesulidia alle 24 tuntia ennen ja jälkeen metotreksaatin annon, koska metotreksaatin pitoisuus seerumissa saattaa nousta ja siten sen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.

Nimesulidin kaltaiset prostaglandiinisyntetaasin estäjät saattavat lisätä siklosporiinien munuaistoksisuutta johtuen niiden vaikutuksesta munuaisen prostaglandiineihin.

Muiden lääkkeiden vaikutus nimesulidiin

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että tolbutamidi, salisyylihappo ja valproehappo syrjäyttävät nimesulidin sitoutumiskohdastaan. Huolimatta mahdollisesta vaikutuksesta pitoisuuksiin plasmassa ei näillä yhteisvaikutuksilla ole havaittu kliinistä merkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. 4.3).

Kuten muitakaan tulehduskipulääkkeitä, ei <Nimesulidivalmisteita> suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4).

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, tiedetään nimesulidin estävän prostaglandiinien synteesiä ja siten voivan aiheuttaa ennenaikaisen ductus arteriosuksen sulkeutumisen, pulmonaarista hypertensiota, oliguriaa, lapsiveden niukkuutta, verenvuotovaaraa, kohdun supistusheikkoutta ja perifeeristä

turvotusta. Yksittäisiä raportteja on olemassa vastasyntyneistä, joilla on todettu munuaisten vajaatoimintaa, kun äiti on käyttänyt nimesulidia raskauden loppuvaiheessa.

Lisäksi tutkimuksissa kaneilla on todettu epätyypillisiä lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3), ja <Nimesulidivalmisteiden> käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Siten mahdollisesta vaarasta ihmisille ei ole tietoa eikä lääkkeen määräämistä kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana suositella.

Imetys

Ei tiedetä erittykö nimesulidi ihmisillä äidinmaitoon. <Nimesulidivalmisteiden> käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3. ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia <Nimesulidivalmisteiden> käytön vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkaan potilaiden, jotka saavat oireita (heitehuimaus, pyöräytyminen, tai uneliaisuus) <Nimesulidivalmisteiden> käytön jälkeen, ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa * (noin 7800 potilasta) sekä markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa. Raportointitiheydet on luokiteltu seuraavasti: Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, < 1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäistapaukset.

<i>Verenkuvan muutokset</i>	Harvinaiset	Anemia* Eosinofilia*
	Erittäin harvinaiset	Trombosytopenia Pansytopenia Purpura
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt</i>	Harvinaiset	Yliherkkyys*
	Erittäin harvinaiset	Anafylaksia
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</i>	Harvinaiset	Hyperkalemia*
<i>Psykiatriset häiriöt</i>	Harvinaiset	Levottomuus* Hermostuneisuus* Painajaiset*
<i>Hermoston häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Heitehuimaus*
	Erittäin harvinaiset	Päänsärky Uneliaisuus Enkefalopatia (Reye's syndrooma)
<i>Silmäsairaudet</i>	Harvinaiset	Näön hämärtyminen*
	Erittäin harvinaiset	Näköhäiriöt
<i>Korva- ja sisäkorvasairaudet</i>	Erittäin harvinaiset	Huimaus
<i>Sydänsairaudet</i>	Harvinaiset	Takykardia*
<i>Verisuonisairaudet</i>	Melko harvinaiset	Hypertensio*
	Harvinaiset	Verenvuodot* Verenpaineen vaihtelu* Kuumat aallot*
<i>Hengitysoireet</i>	Melko harvinaiset	Dyspnea*

	Erittäin harvinaiset	Astma Bronkospasmit
<i>Gastrointestinaaliset häiriöt</i>	Yleiset	Ripuli* Pahoinvointi* Oksentelu*
	Melko harvinaiset	Ummetus* Ilmavaivat* Gastriitti*
	Erittäin harvinaiset	Vatsakipu Dyspepsia Suutulehdus Veriripuli Gastrointestinaalinen verenvuoto Pohjukaissuolihaava ja perforaatio Mahahaava ja perforaatio
<i>Maksan ja sapen häiriöt</i> (Ks. 4.4.”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet”)	Erittäin harvinaiset	Hepatiitti Fulminantti hepatiitti (mukaan lukien kuolemaanjohtaneet tapaukset) Keltaisuus Kolestaasi
<i>Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Kutina* Ihottuma* Hikoilun lisääntyminen*
	Harvinaiset	Eryteema* Dermatiitti*
	Erittäin harvinaiset	Urtikaria Angioneuroottinen ödeema Kasvojen turvotus Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrooma Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</i>	Harvinaiset	Dysuria* Hematuria* Virtsauampi*
	Erittäin harvinaiset	Munuaisten vajaatoiminta Oliguria Interstitiaalinen nefriitti
<i>Yleisoireet</i>	Melko harvinaiset	Turvotus*
	Harvinaiset	Huonovointisuus* Voimattomuus*
	Erittäin harvinaiset	Hypotermia
<i>Tutkimukset</i>	Yleiset	Maksaentsyymien arvojen nousu*

*yleisyys perustuu kliinisiin tutkimuksiin

4.9 Yliannostus

Akuutin tulehduskipulääkkeen yliannostuksen oireet rajoittuvat yleensä seuraaviin; hidastuneisuus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, jotka ovat yleensä oireen mukaisen hoidon jälkeen palautuvia. Gastrointestinaalista verenvuotoa saattaa esiintyä. Verenpaineen nousua, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityslamaa ja tajuttomuutta saattaa ilmetä, mutta nämä tapahtumat ovat harvinaisia. Anafylaktisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja niitä saattaa esiintyä myös yliannostuksen yhteydessä.

Tulehduskipulääkkeiden yliannostuksen jälkeen potilaiden hoidon tulee olla oireiden mukaista elintoimintoja ylläpitävää hoitoa. Spesifiä antidootia ei ole. Nimesulidin poistamisesta

hemodialyysillä ei ole tietoa, mutta perustuen nimesulidin korkeaan plasman proteiineihin sitoutumiseen (jopa 97, 5%), dialyysi ei todennäköisesti ole yliannostuksen hoidossa hyödyllinen. Oksentaminen ja/tai lääkehiili (60 – 100 g aikuisille) ja/tai osmoottinen laksatiivi saattaa olla aiheellinen, jos potilaan hoito alkaa viimeistään 4 tunnin kuluessa annoksesta tai kyseessä on suuri yliannostus. Tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi, hemodialyysi, tai hemoperfuusio eivät ole hyödyllisiä johtuen korkeasta proteiineihin sitoutumisen asteesta. Munuaisten ja maksan toimintaa tulee tarkkailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: M01AX17

Nimesulidi on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, jolla on kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus ja joka toimii prostaglandiinisynteesisyymi syklo-oksigenaasin, inhibiittorina.

5.2 Farmakokinetiikka

Nimesulidi imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Aikuisilla huippupitoisuudet 3 - 4 mg/l plasmassa saavutetaan 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen 2 - 3 tunnissa. AUC -arvot ovat tällöin 20 - 35 mg h/l. Kun nimesulidia käytettiin annostuksella 100 mg kahdesti/vrk 7 vrk:n ajan, ei tilastollisesti merkittäviä muutoksia luvuissa voitu todeta verrattuna yllämainittuun kerta-annokseen.

Jopa 97,5 % nimesulidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Nimesulidi metaboloituu maksassa useiden reittien kautta, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 2C9 -isoentsyymit. Siksi mahdollisuudet lääkeaineinteraktioihin ovat olemassa käytettäessä samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin kautta metaboloituvia muita lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Päämetaboliitti on para-hydroksijohdos, joka on myös farmakologisesti aktiivinen. Viive tämän metaboliitin ilmenemiseen veressä on lyhyt (noin 0,8 tuntia), mutta sen muodostumisvakio ei ole suuri, ja on huomattavasti pienempi kuin nimesulidin imeytymisvakio. Hydroksinimesulidi on ainoa plasmasta todettavissa oleva metaboliitti, ja se konjugoituu lähes täysin. $T_{1/2}$ on 3,2 – 6 tuntia.

Nimesulidi erittyy pääosin virtsaan (noin 50 % annoksesta). Vain 1 – 3 % erittyy muuttumattomana. Päämetaboliitti hydroksinimesulidi esiintyy vain glukuronaattina. Noin 29 % annoksesta erittyy metaboloitumisen jälkeen ulosteeseen.

Nimesulidin kineettinen profiili ei muutu iäkkäillä potilailla kerta-annoksen ja toistuvan annostelun jälkeen.

Verrattaessa nimesulidin ja sen päämetaboliitin huippupitoisuuksia plasmassa terveillä vapaaehtoisilla ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30 - 80 ml/min) kerta-annoksen jälkeen todettiin, etteivät arvot olleet suurempia näillä kuin terveillä vapaaehtoisilla. AUC sekä $t_{1/2}$ beeta olivat 50 % korkeammat, kuitenkin aina terveiden vapaaehtoisten kineettisten arvojen rajoissa. Annosten toistaminen ei aiheuttanut kumulaatiota.

Nimesulidi on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä. Toistuvien annosten toksisuutta mittaavissa kokeissa nimesulidilla osoitettiin gastrointestinaalisia sekä munuaisiin ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa todettiin alkioon kohdistuvia ja teratogeenisia vaikutuksia (luuston epämuodostumia, aivokammioiden laajenema) kaneilla, muttei rotilla annoksilla, jotka eivät olleet emoilte toksisia. Rotilla havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta varhaisessa postnataalivaiheessa, samoin nimesulidilla todettiin hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

6.2 Yhteensopimattomuudet

6.3 Kesto aika

6.4 Säilytys

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6.6 Käyttö- ja käsittely ohjeet

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

VALMISTEYHTEENVETO

**NIMESULIDI- β -SYKLODEKSTRIINI 400 MG
TABLETIT JA RAKEET ORAALISUSPENSIONIOTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KAUPPANIMI>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin annosraepussi ja tabletti sisältää 400 mg nimesulidi- β -syklodekstriiniä vastaten 100 mg nimesulidia.

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti: <Yrityskohtainen>.

Rakeet oraalisuspensiota varten: <Yrityskohtainen>.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin kivun hoito.

Kivuliaan nivelrikon oireenmukainen hoito.

Primaarinen dysmenorrea.

4.2 Annostus ja antotapa

<Nimesulidi-valmisteiden> käyttö tulee rajata kliinisen tilan perusteella mahdollisimman lyhyeksi.

Aikuiset:

400 mg nimesulidi- β -syklodekstriini annosraepussit ja tabletit: (= 100 mg nimesulidia) aterian jälkeen

Iäkkäät potilaat: iäkkäille potilaille ei ole tarvetta pienentää päivittäistä annosta, ks. kohta 5.2).

Lapset (< 12 vuotta): <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia näille potilaille, ks. kohta 4.3).

Nuoret (12-18 vuotta): annostusta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla aikuisilla havaitun kineettisen profiilin ja farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: farmakokinetiikan perusteella ei annoksen säätäminen ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), mutta <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks.kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: <Nimesulidi-valmisteiden> käyttö on vasta-aiheista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys nimesulidille tai joillekin valmisteiden apuaineille. Aiemmat yliherkkyysreaktiot (esim. bronkospasmi, nuha, urtikaria) asetyylisalisyylilihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille.

Aiemmat maksareaktiot nimesulidin käytön yhteydessä.

Tuore maha tai pohjukaissuolihaava, aiemmat toistuneet haavaumat tai gastrointestinaalinen vuoto, aiempi

aivoverenvuoto tai muut aktiivit vuodot tai vuotohäiriöt.

Vaikeat hyytymishäiriöt.

Vaikea sydämenvajaatoiminta

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Alle 12-vuotiaat lapset.

Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten esiintymisen vaaraa voidaan vähentää käyttämällä <Nimesulidivalmisteita> mahdollisimman lyhyen ajan.

Hoito tulee lopettaa, jos hyötyä ei ilmene.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttöön on harvoin raportoitu liittyneen vakavia maksahaittoja, mukaan lukien erittäin harvoin kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. myös kohta 4.8). <Nimesulidivalmisteiden> käyttö tulee keskeyttää niillä potilailla, joiden maksa-arvot kohoavat tai jotka kokevat hoidon aikana maksan vaurioihin sopivia oireita (esim. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, uupumus, tummavirtsaisuus). Näitä potilaita ei tule uudelleen altistaa nimesulidille. Maksavauriota, joka oli useimmissa tapauksissa palautuva, on raportoitu lyhytaikaisen käytön jälkeen.

Samanaikaista tunnetusti hepatotoksisten lääkkeiden ja alkoholin käyttöä tulee välttää <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana, koska ne saattavat lisätä maksareaktioiden vaaraa.

<Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana potilaita tulee opastaa pidättäytymään muiden särkylääkkeiden samanaikaisesta käytöstä. Samanaikaista tulehduskipulääkkeiden käyttöä ei suositella.

Gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma/perforaatio voi syntyä milloin tahansa hoidon aikana ilman ennako-oireita tai aiempaa gastrointestinaalista tapahtumaa. Jos gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma todetaan, tulee nimesulidihoito lopettaa. Nimesulidia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut gastrointestinaalisia häiriöitä kuten peptinen haava, gastrointestinaalinen verenvuoto, haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti.

Munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito vaatii varovaisuutta, koska <Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa johtaa munuaisten heikkenemiseen. Jos näin käy, tulee hoito keskeyttää (ks. myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, mukaan lukien gastrointestinaalinen verenvuoto ja perforaatio, munuaisten, sydämen ja maksan toiminnan häiriintyminen. Siksi näiden potilaiden asianmukainen kliininen seuranta on suotavaa.

Koska nimesulidi saattaa häiritä verihutaleiden toimintaa, sitä tulee käyttää varoen verenvuotoihin taipuvaisille potilaille (ks. myös kohta 4.3). <Nimesulidivalmisteiden> käytöllä ei kuitenkaan voida korvata asetyylisalisyylilihapoa kardiovaskulaarisessa profylaksiassa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat peittää bakteeritulehdukseen liittyvän kuumeen.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä niitä suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita naisille, joiden on vaikea tulla raskaaksi, tai jotka ovat hedelmättömyyden syitä selvittävissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Varfariinia tai sen kaltaisia antikoagulantteja tai asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla on <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana suurentunut vuotokomplikaatiovaara. Siksi tällainen yhdistelmä ei ole suositeltavaa (ks. myös kohta 4.4) ja on vasta-aiheinen potilailla joilla on vakavia hyyttymishäiriöitä (ks. myös kohta 4.3). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, tulee antikoagulantin vaikutusta seurata tarkasti.

Farmakodynaamiset/farmakokineettiset yhteisvaikutukset diureettien kanssa

Terveillä henkilöillä nimesulidi heikentää ohimenevästi furosemidin vaikutusta natriumin eritykseen ja vähemmässä määrin kaliumin eritykseen sekä vähentää diureettista vastetta.

Samanaikainen nimesulidin ja furosemidin anto johtaa furosemidin AUC:n (noin 20 %), ja kumulatiivisen erityksen laskuun vaikuttamatta munuaispuhdistumaan.

<Nimesulidivalmisteiden> ja furosemidin samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta herkillä munuais- ja sydänpotilailla, kuten on kerrottu kohdassa 4.4.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu vähentävän litiumin puhdistumaa johtuen kohonneisiin litiumpitoisuuksiin plasmassa ja litiumin haittavaikutusten lisääntymiseen. Jos <Nimesulidivalmisteita> määrätään litiumhoidossa oleville potilaille, tulee litiumpitoisuuksia seurata tarkasti.

Mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia glibenklamidin, teofylliinin, varfariinin, digoksiinin, simetidiinin ja antasidien (alumiini- ja magnesiumhydroksidi) kanssa on tutkittu *in vivo*. Mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Nimesulidi on CYP2C9-estäjä. Tämän entsyymien substraattina toimivien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, kun <Nimesulidivalmisteita> käytetään samanaikaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä nimesulidia alle 24 tuntia ennen ja jälkeen metotreksaatin annon, koska metotreksaatin pitoisuus seerumissa saattaa nousta ja siten sen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.

Nimesulidin kaltaiset prostaglandiinisyntetaasin estäjät saattavat lisätä siklosporiinien munuaistoksisuutta johtuen niiden vaikutuksesta munuaisen prostaglandiineihin.

Muiden lääkkeiden vaikutus nimesulidiin

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että tolbutamidi, salisyylihappo ja valproehappo syrjäyttävät nimesulidin sitoutumiskohdastaan. Huolimatta mahdollisesta vaikutuksesta pitoisuuksiin plasmassa ei näillä yhteisvaikutuksilla ole havaittu kliinistä merkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. 4.3).

Kuten muitakaan tulehduskipulääkkeitä, ei <Nimesulidivalmisteita> suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4).

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, tiedetään nimesulidin estävän prostaglandiinien synteesiä ja siten voivan aiheuttaa ennenaikaisen ductus arteriosuksen sulkeutumisen, pulmonaarista hypertensiota, oliguriaa, lapsiveden niukkuutta, verenvuotovaaraa, kohdun supistusheikkoutta ja perifeeristä

turvotusta. Yksittäisiä raportteja on olemassa vastasyntyneistä, joilla on todettu munuaisten vajaatoimintaa, kun äiti on käyttänyt nimesulidia raskauden loppuvaiheessa.

Lisäksi tutkimuksissa kaneilla on todettu epätyypillisiä lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3), ja <Nimesulidivalmisteiden> käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Siten mahdollisesta vaarasta ihmisille ei ole tietoa eikä lääkkeen määräämistä kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana suositella.

Imetys

Ei tiedetä erittykö nimesulidi ihmisillä äidinmaitoon. <Nimesulidivalmisteiden> käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3. ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia <Nimesulidivalmisteiden> käytön vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkaan potilaiden, jotka saavat oireita (heitehuimaus, pyöräytyminen, tai uneliaisuus) <Nimesulidivalmisteiden> käytön jälkeen, ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa * (noin 7800 potilasta) sekä markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa. Raportointitiheydet on luokiteltu seuraavasti: Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, < 1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäistapaukset.

<i>Verenkuvan muutokset</i>	Harvinaiset	Anemia* Eosinofilia*
	Erittäin harvinaiset	Trombosytopenia Pansytopenia Purpura
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt</i>	Harvinaiset	Yliherkkyys*
	Erittäin harvinaiset	Anafylaksia
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</i>	Harvinaiset	Hyperkalemia*
<i>Psykiatriset häiriöt</i>	Harvinaiset	Levottomuus* Hermostuneisuus* Painajaiset*
<i>Hermoston häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Heitehuimaus*
	Erittäin harvinaiset	Päänsärky Uneliaisuus Enkefalopatia (Reye's syndrooma)
<i>Silmäsairaudet</i>	Harvinaiset	Näön hämärtyminen*
	Erittäin harvinaiset	Näköhäiriöt
<i>Korva- ja sisäkorvasairaudet</i>	Erittäin harvinaiset	Huimaus
<i>Sydänsairaudet</i>	Harvinaiset	Takykardia*
<i>Verisuonisairaudet</i>	Melko harvinaiset	Hypertensio*
	Harvinaiset	Verenvuodot* Verenpaineen vaihtelu* Kuumat aallot*
<i>Hengitysoireet</i>	Melko harvinaiset	Dyspnea*

	Erittäin harvinaiset	Astma Bronkospasmit
<i>Gastrointestinaaliset häiriöt</i>	Yleiset	Ripuli* Pahoinvointi* Oksentelu*
	Melko harvinaiset	Ummetus* Ilmavaivat* Gastriitti*
	Erittäin harvinaiset	Vatsakipu Dyspepsia Suutulehdus Veriripuli Gastrointestinaalinen verenvuoto Pohjukaissuolihaava ja perforaatio Mahahaava ja perforaatio
<i>Maksan ja sapen häiriöt</i> (Ks. 4.4.”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset”)	Erittäin harvinaiset	Hepatiitti Fulminantti hepatiitti (mukaan lukien kuolemaanjohtaneet tapaukset) Keltaisuus Kolestaasi
<i>Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Kutina* Ihottuma* Hikoilun lisääntyminen*
	Harvinaiset	Eryteema* Dermatiitti*
	Erittäin harvinaiset	Urtikaria Angioneuroottinen ödeema Kasvojen turvotus Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrooma Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</i>	Harvinaiset	Dysuria* Hematuria* Virtsaumpi*
	Erittäin harvinaiset	Munuaisten vajaatoiminta Oliguria Interstitiaalinen nefriitti
<i>Yleisoireet</i>	Melko harvinaiset	Turvotus*
	Harvinaiset	Huonovointisuus* Voimattomuus*
	Erittäin harvinaiset	Hypotermia
<i>Tutkimukset</i>	Yleiset	Maksaentsyymien arvojen nousu*

*yleisyys perustuu kliinisiin tutkimuksiin

4.9 Yliannostus

Akuutin tulehduskipulääkkeen yliannostuksen oireet rajoittuvat yleensä seuraaviin; hidastuneisuus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, jotka ovat yleensä oireen mukaisen hoidon jälkeen palautuvia. Gastrointestinaalista verenvuotoa saattaa esiintyä. Verenpaineen nousua, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityslamaa ja tajuttomuutta saattaa ilmetä, mutta nämä tapahtumat ovat harvinaisia. Anafylaktisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja niitä saattaa esiintyä myös yliannostuksen yhteydessä.

Tulehduskipulääkkeiden yliannostuksen jälkeen potilaiden hoidon tulee olla oireiden mukaista elintoimintoja ylläpitävää hoitoa. Spesifiä antidootia ei ole. Nimesulidin poistamisesta

hemodialyysillä ei ole tietoa, mutta perustuen nimesulidin korkeaan plasman proteiineihin sitoutumiseen (jopa 97, 5%), dialyysi ei todennäköisesti ole yliannostuksen hoidossa hyödyllinen. Oksentaminen ja/tai lääkehiili (60 – 100 g aikuisille) ja/tai osmoottinen laksatiivi saattaa olla aiheellinen, jos potilaan hoito alkaa viimeistään 4 tunnin kuluessa annoksesta tai kyseessä on suuri yliannostus. Tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi, hemodialyysi, tai hemoperfuusio eivät ole hyödyllisiä johtuen korkeasta proteiineihin sitoutumisen asteesta. Munuaisten ja maksan toimintaa tulee tarkkailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: M01AX17

Nimesulidi on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, jolla on kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus ja joka toimii prostaglandiini synteesientsyymi, syklo-oksigenaasin, inhibiittorina.

5.2 Farmakokinetiikka

Nimesulidi imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Aikuisilla huippupitoisuudet 3 - 4 mg/l plasmassa saavutetaan 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen 2 - 3 tunnissa. AUC -arvot ovat tällöin 20 - 35 mg h/l. Kun nimesulidia käytettiin annostuksella 100 mg kahdesti/vrk 7 vrk:n ajan, ei tilastollisesti merkittäviä muutoksia luvuissa voitu todeta verrattuna yllämainittuun kerta-annokseen.

Kerta-annoksen jälkeen nimesulidi- β -syklodektriini 400 mg annosraepussit todettiin bioekvivalenteiksi < nimesulidi-valmiste > 100 mg annosraepussien kanssa parametrien AUC ja C_{max} osalta. Lisäksi $t_{1/2}$ oli valmisteilla lähes identtinen, kun T_{max} oli noin 1,5 tuntia nimesulidi- β -syklodektriini annosraepusseille ja 2,5 tuntia < nimesulidi-valmiste > annosraepusseille osoittaen ensin mainitun olevan nopeammin imeytyvä.

Jopa 97,5 % nimesulidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Nimesulidi metaboloituu maksassa useiden reittien kautta, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 2C9 -isoentsyymit. Siksi mahdollisuudet lääkeaineinteraktioihin ovat olemassa käytettäessä samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin kautta metaboloituvia muita lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Päämetaboliitti on para-hydroksijohdos, joka on myös farmakologisesti aktiivinen. Viive tämän metaboliitin ilmenemiseen veressä on lyhyt (noin 0,8 tuntia), mutta sen muodostumisvakio ei ole suuri, ja on huomattavasti pienempi kuin nimesulidin imeytymisvakio. Hydroksinimesulidi on ainoa plasmasta todettavissa oleva metaboliitti, ja se konjugoituu lähes täysin. $T_{1/2}$ on 3,2 – 6 tuntia.

Nimesulidi erittyy pääosin virtsaan (noin 50 % annoksesta). Vain 1 – 3 % erittyy muuttumattomana. Päämetaboliitti hydroksinimesulidi esiintyy vain glukuronaattina. Noin 29 % annoksesta erittyy metaboloitumisen jälkeen ulosteeseen.

Nimesulidin kineettinen profiili ei muutu iäkkäillä potilailla kerta-annoksen ja toistuvan annostelun jälkeen.

Verrattaessa nimesulidin ja sen päämetaboliitin huippupitoisuuksia plasmassa terveillä vapaaehtoisilla ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30 - 80 ml/min) kerta-annoksen jälkeen todettiin etteivät arvot olleet suurempia näillä kuin terveillä vapaaehtoisilla. AUC sekä $t_{1/2}$ beeta olivat 50 % korkeammat, kuitenkin aina terveiden vapaaehtoisten kineettisten arvojen rajoissa. Annosten toistaminen ei aiheuttanut kumulaatiota.

Nimesulidi on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä. Toistuvien annosten toksisuutta mittaavissa kokeissa nimesulidilla osoitettiin gastrointestinaalisia sekä munuaisiin ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa todettiin alkioon kohdistuvia ja teratogeenisiä vaikutuksia (luuston epämuodostumia, aivokammioiden laajenema) kaneilla, muttei rotilla annoksilla, jotka eivät olleet emoilte toksisia. Rotilla havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta varhaisessa postnataalivaiheessa, samoin nimesulidilla todettiin hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

6.2 Yhteensopimattomuudet

6.3 Kestoaika

6.4 Säilytys

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6.6 Käyttö- ja käsittely ohjeet

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

VALMISTEYHTEENVETO
NIMESULIDI 100 MG TAI 200 MG PERÄPUIKKO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KAUPPANIMI>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin peräpuikko sisältää 100 mg tai 200 mg nimesulidia.

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko: <Yrityskohtainen>.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin kivun hoito.
Kivuliaan nivelrikon oireenmukainen hoito.
Primaarinen dysmenorrea.

4.2 Annostus ja antotapa

<Nimesulidi-valmisteiden> käyttö tulee rajata kliinisen tilan perusteella mahdollisimman lyhyeksi.

Aikuiset:

100 mg tai 200 mg nimesulidiperäpuikot: 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa

Iäkkäät potilaat: iäkkäille potilaille ei ole tarvetta pienentää päivittäistä annosta, ks. kohta 5.2).

Lapset (< 12 vuotta): <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia näille potilaille, ks. kohta 4.3).

Nuoret (12-18 vuotta): annostusta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla iäkkäillä havaitun kineettisen profiilin ja farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: farmakokinetiikan perusteella ei annoksen säätäminen ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), mutta <Nimesulidi-valmisteet> ovat vasta-aiheisia vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: <Nimesulidi-valmisteiden> käyttö on vasta-aiheista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys nimesulidille tai joillekin valmisteiden apuaineille.
Aiemmat yliherkkyysreaktiot (esim. bronkospasmi, nuha, urtikaria) asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille.
Aiemmat maksareaktiot nimesulidin käytön yhteydessä.
Tuore maha- tai pohjukaissuolihaava, aiemmat toistuneet haavaumat tai gastrointestinaalinen vuoto, aiempi aivoverenvuoto tai muut aktiivit vuodot tai vuotohäiriöt.

Vaikeat hyytymishäiriöt.
Vaikea sydämen vajaatoiminta
Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
Maksan vajaatoiminta
Alle 12-vuotiaat lapset.
Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten esiintymisen vaaraa voidaan vähentää käyttämällä <Nimesulidivalmisteita> mahdollisimman lyhyen ajan.
Hoito tulee lopettaa, jos hyötyä ei ilmene.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttöön on harvoin raportoitu liittyneen vakavia maksahaittoja, mukaan lukien erittäin harvoin kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. myös kohta 4.8). <Nimesulidivalmisteiden> käyttö tulee keskeyttää niillä potilailla, joiden maksa-arvot kohoavat tai jotka kokevat hoidon aikana maksan vaurioihin sopivia oireita (esim. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, uupumus, tummavirtsaisuus). Näitä potilaita ei tule uudelleen altistaa nimesulidille. Maksavauriota, joka oli useimmissa tapauksissa palautuva, on raportoitu lyhytaikaisen käytön jälkeen.

Samanaikaista tunnetusti hepatotoksisten lääkkeiden ja alkoholin käyttöä tulee välttää <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana, koska ne saattavat lisätä maksareaktioiden vaaraa.

<Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana potilaita tulee opastaa pidättäytymään muiden särkylääkkeiden samanaikaisesta käytöstä. Samanaikaista tulehduskipulääkkeiden käyttöä ei suositella.

Gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma/perforaatio voi syntyä milloin tahansa hoidon aikana ilman ennako-oireita tai aiempaa gastrointestinaalista tapahtumaa. Jos gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma todetaan, tulee nimesulidihoito lopettaa. Nimesulidia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut gastrointestinaalisia häiriöitä kuten peptinen haava, gastrointestinaalinen verenvuoto, haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti.

Munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito vaatii varovaisuutta, koska <Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa johtaa munuaisten heikkenemiseen. Jos näin käy, tulee hoito keskeyttää (ks. myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, mukaan lukien gastrointestinaalinen verenvuoto ja perforaatio, munuaisten, sydämen ja maksan toiminnan häiriintyminen. Siksi näiden potilaiden asianmukainen kliininen seuranta on suotavaa.

Koska nimesulidi saattaa häiritä verihituleiden toimintaa, sitä tulee käyttää varoen verenvuotoihin taipuvaisille potilaille (ks. myös kohta 4.3). <Nimesulidivalmisteiden> käytöllä ei kuitenkaan voida korvata asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaarisessa profylaksiassa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat peittää bakteeritulehdukseen liittyvän kuumeen.

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä niitä suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita naisille, joiden on vaikea tulla raskaaksi, tai jotka ovat hedelmättömyyden syitä selvittämissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Varfariinia tai sen kaltaisia antikoagulantteja tai asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla on <Nimesulidivalmisteiden> käytön aikana suurentunut vuotokomplikaatiovaara. Siksi tällainen yhdistelmä ei ole suositeltava (ks. myös kohta 4.4) ja on vasta-aiheinen potilailla joilla on vakavia hyyttymishäiriöitä (ks. myös kohta 4.3). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, tulee antikoagulantin vaikutusta seurata tarkasti.

Farmakodynaamiset/farmakokineettiset yhteisvaikutukset diureettien kanssa

Terveillä henkilöillä nimesulidi heikentää ohimenevästi furosemidin vaikutusta natriumin eritykseen ja vähemmässä määrin kaliumin eritykseen sekä vähentää diureettista vastetta.

Samanaikainen nimesulidin ja furosemidin anto johtaa furosemidin AUC:n (noin 20 %), ja kumulatiivisen erityksen laskuun vaikuttamatta munuaispuhdistumaan.

<Nimesulidivalmisteiden> ja furosemidin samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta herkillä munuais- ja sydänpotilailla, kuten on kerrottu kohdassa 4.4.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu vähentävän litiumin puhdistumaa johtuen kohonneisiin litiumpitoisuuksiin plasmassa ja litiumin haittavaikutusten lisääntymiseen. Jos <Nimesulidivalmisteita> määrätään litiumhoidossa oleville potilaille, tulee litiumpitoisuuksia seurata tarkasti.

Mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia glibenklamidin, teofylliinin, varfariinin, digoksiinin, simetidiinin ja antasidien (alumiini- ja magnesiumhydroksidi) kanssa on tutkittu *in vivo*. Mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Nimesulidi on CYP2C9-estäjä. Tämän entsyymien substraattina toimivien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, kun <Nimesulidivalmisteita> käytetään samanaikaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä nimesulidia alle 24 tuntia ennen ja jälkeen metotreksaatin annon, koska metotreksaatin pitoisuus seerumissa saattaa nousta ja siten sen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.

Nimesulidin kaltaiset prostaglandiinisyntetaasin estäjät saattavat lisätä siklosporiinien munuaistoksisuutta johtuen niiden vaikutuksesta munuaisen prostaglandiineihin.

Muiden lääkkeiden vaikutus nimesulidiin

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että tolbutamidi, salisyylihappo ja valproehappo syrjäyttävät nimesulidin sitoutumiskohdastaan. Huolimatta mahdollisesta vaikutuksesta pitoisuuksiin plasmassa ei näillä yhteisvaikutuksilla ole havaittu kliinistä merkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

<Nimesulidivalmisteiden> käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. 4.3).

Kuten muitakaan tulehduskipulääkkeitä, ei <Nimesulidivalmisteita> suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4).

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, tiedetään nimesulidin estävän prostaglandiinien synteesiä ja siten voivan aiheuttaa ennenaikaisen ductus arteriosuksen sulkeutumisen, pulmonaarista hypertensiota, oliguriaa, lapsiveden niukkuutta, verenvuotovaaraa, kohdun supistusheikkoutta ja perifeeristä turvotusta. Yksittäisiä raporteja on olemassa vastasyntyneistä, joilla on todettu munuaisten vajaatoimintaa, kun äiti on käyttänyt nimesulidia raskauden loppuvaiheessa.

Lisäksi tutkimuksissa kaneilla on todettu epätyypillisiä lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3) ja <Nimesulidivalmisteiden> käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Siten

mahdollisesta vaarasta ihmisille ei ole tietoa eikä lääkkeen määräämistä kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana suositella.

Imetys

Ei tiedetä erittykö nimesulidi ihmisillä äidinmaitoon. <Nimesulidivalmisteiden> käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3. ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia <Nimesulidivalmisteiden> käytön vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkaan potilaiden, jotka saavat oireita (heitehuimaus, pyöräytyminen, tai uneliaisuus) <Nimesulidivalmisteiden> käytön jälkeen, ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa * (noin 7800 potilasta) sekä markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa. Raportointitiheydet on luokiteltu seuraavasti: Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, < 1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäistapaukset.

<i>Verenkuvan muutokset</i>	Harvinaiset	Anemia* Eosinofilia*
	Erittäin harvinaiset	Trombosytopenia Pansytopenia Purpura
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt</i>	Harvinaiset	Yliherkkyys*
	Erittäin harvinaiset	Anafylaksia
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</i>	Harvinaiset	Hyperkalemia*
<i>Psykiatriset häiriöt</i>	Harvinaiset	Levottomuus* Hermostuneisuus* Painajaiset*
<i>Hermoston häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Heitehuimaus*
	Erittäin harvinaiset	Päänsärky Uneliaisuus Enkefalopatia (Reye's syndrooma)
<i>Silmäsairaudet</i>	Harvinaiset	Näön hämärtyminen*
	Erittäin harvinaiset	Näköhäiriöt
<i>Korva- ja sisäkorvasairaudet</i>	Erittäin harvinaiset	Huimaus
<i>Sydänsairaudet</i>	Harvinaiset	Takykardia*
<i>Verisuonisairaudet</i>	Melko harvinaiset	Hypertensio*
	Harvinaiset	Verenvuodot* Verenpaineen vaihtelu* Kuumat aallot*
<i>Hengitysoireet</i>	Melko harvinaiset	Dyspnea*
	Erittäin harvinaiset	Astma Bronkospasmit
<i>Gastrointestinaaliset häiriöt</i>	Yleiset	Ripuli* Pahoinvointi* Oksentelu*

	Melko harvinaiset	Ummetus* Ilmavaivat* Gastriitti*
	Erittäin harvinaiset	Vatsakipu Dyspepsia Suutulehdus Veriripuli Gastrointestinaalinen verenvuoto Pohjukaissuolihaava ja perforaatio Mahahaava ja perforaatio
<i>Maksan ja sapen häiriöt</i> (Ks. 4.4.”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)	Erittäin harvinaiset	Hepatiitti Fulminantti hepatiitti (mukaan lukien kuolemaanjohtaneet tapaukset) Keltaisuus Kolestaasi
<i>Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt</i>	Melko harvinaiset	Kutina* Ihottuma* Hikoilun lisääntyminen*
	Harvinaiset	Eryteema* Dermatiitti*
	Erittäin harvinaiset	Urtikaria Angioneuroottinen ödeema Kasvojen turvotus Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrooma Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</i>	Harvinaiset	Dysuria* Hematuria* Virtsaumpi*
	Erittäin harvinaiset	Munuaisten vajaatoiminta Oliguria Interstitiaalinen nefriitti
<i>Yleisoireet</i>	Melko harvinaiset	Turvotus*
	Harvinaiset	Huonovointisuus* Voimattomuus*
	Erittäin harvinaiset	Hypotermia
<i>Tutkimukset</i>	Yleiset	Maksaentsyymien arvojen nousu*

*yleisyys perustuu kliinisiin tutkimuksiin

4.9 Yliannostus

Akuutin tulehduskipulääkkeen yliannostuksen oireet rajoittuvat yleensä seuraaviin; hidastuneisuus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, jotka ovat yleensä oireen mukaisen hoidon jälkeen palautuvia. Gastrointestinaalista verenvuotoa saattaa esiintyä. Verenpaineen nousua, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityslamaa ja tajuttomuutta saattaa ilmetä, mutta nämä tapahtumat ovat harvinaisia. Anafylaktisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja niitä saattaa esiintyä myös yliannostuksen yhteydessä.

Tulehduskipulääkkeiden yliannostuksen jälkeen potilaiden hoidon tulee olla oireiden mukaista elintoimintoja ylläpitävää hoitoa. Spesifiä antidoottia ei ole. Nimesulidin poistamisesta hemodialyysillä ei ole tietoa, mutta perustuen nimesulidin korkeaan plasman proteiineihin sitoutumiseen (jopa 97, 5%), dialyysi ei todennäköisesti ole yliannostuksen hoidossa hyödyllinen. Oksentaminen ja/tai lääkehiili (60 – 100 g aikuisille) ja/tai osmoottinen laksatiivi saattaa olla aiheellinen, jos potilaan hoito alkaa viimeistään 4 tunnin kuluessa annoksesta tai kyseessä on suuri yliannostus. Tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi, hemodialyysi, tai hemoperfuusio eivät ole

hyödyllisiä johtuen korkeasta proteiineihin sitoutumisen asteesta. Munuaisten ja maksan toimintaa tulee tarkkailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: M01AX17

Nimesulidi on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, jolla on kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus ja joka toimii prostaglandiini synteesientsyymi, syklo-oksigenaasin, inhibiittorina.

5.2 Farmakokinetiikka

< Nimesulidi-valmiste > 200 mg peräpuikkojen kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus noin 2 mg/l saavutetaan 4 tunnissa AUCn keskiarvon ollessa 27 mg h/l. Vastaavat arvot vakaassa tilassa (steady state) olivat C_{max} noin 3 mg/l, T_{max} = 4 tuntia ja AUC 25 mg h/L. Lisäksi < nimesulidi-valmiste > 200 mg peräpuikot todettiin bioekvivalenteiksi < nimesulidi-valmiste > 100 mg tablettien kanssa pidemmästä T_{max} -arvosta ja pienemmästä C_{max} -arvosta huolimatta.

Jopa 97,5 % nimesulidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Nimesulidi metaboloituu maksassa useiden reittien kautta, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 2C9 -isoentsyymit. Siksi mahdollisuudet lääkeaineinteraktioihin ovat olemassa käytettäessä samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin kautta metaboloituvia muita lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Päämetaboliitti on para-hydroksijohdos, joka on myös farmakologisesti aktiivinen. Viive tämän metaboliitin ilmenemiseen veressä on lyhyt (noin 0,8 tuntia), mutta sen muodostumisvakio ei ole suuri, ja on huomattavasti pienempi kuin nimesulidin imeytymisvakio. Hydroksinimesulidi on ainoa plasmasta todettavissa oleva metaboliitti, ja se konjugoituu lähes täysin. $T_{1/2}$ on 3,2 – 6 tuntia.

Nimesulidi erittyy pääosin virtsaan (noin 50 % annoksesta). Vain 1 – 3 % erittyy muuttumattomana. Päämetaboliitti hydroksinimesulidi esiintyy vain glukuronaattina. Noin 29 % annoksesta erittyy metaboloitumisen jälkeen ulosteeseen.

Nimesulidin kineettinen profiili ei muutu iäkkäillä potilailla kerta-annoksen ja toistuvan annostelun jälkeen.

Verrattaessa nimesulidin ja sen päämetaboliitin huippupitoisuuksia plasmassa terveillä vapaaehtoisilla ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30 - 80 ml/min) kerta-annoksen jälkeen todettiin etteivät arvot olleet suurempia näillä kuin terveillä vapaaehtoisilla. AUC sekä $t_{1/2}$ beeta olivat 50 % korkeammat, kuitenkin aina terveiden vapaaehtoisten kineettisten arvojen rajoissa. Annosten toistaminen ei aiheuttanut kumulaatiota.

Nimesulidi on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä. Toistuvien annosten toksisuutta mittaavissa kokeissa nimesulidilla osoitettiin gastrointestinaalisia sekä munuaisiin ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa todettiin alkioon kohdistuvia ja teratogeenisiä vaikutuksia (luuston epämuodostumia, aivokammioiden laajenema) kaneilla, muttei rotilla annoksilla, jotka eivät olleet emoilte toksisia. Rotilla havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta varhaisessa postnataalivaiheessa, samoin nimesulidilla todettiin hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia.

- 6. FARMASEUTTISET TIEDOT**
 - 6.1 Apuaineet**
 - 6.2 Yhteensopimattomuudet**
 - 6.3 Kesto aika**
 - 6.4 Säilytys**
 - 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**
 - 6.6 Käyttö- ja käsittely ohjeet**
- 7. MYYNTILUVAN HALTIJA**
- 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**
- 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**
- 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

VALMISTEYHTEENVETO
NIMESULIDI 3 % GEELI/ EMULSIOVOIDE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KAUPPANIMI>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nimesulidi 3% geeli/ emulsiovoide sisältää 3 painoprosenttia nimesulidia (1 g geeliä/ emulsiovoidetta sisältää 30 mg nimesulidia).

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli: <Yrityskohtainen>.

Emulsiovoide: <Yrityskohtainen>.

Opalisoiva, vaaleankeltainen geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Revähdyksiin ja äkillisiin vamman aiheuttamiin jännetulehduksiin liittyvän kivun oireenmukainen lievitys.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta (yleensä 3 g vastaten 6-7 cm geeliä tai voidetta) levitetään ohut kerros kipualueelle 2-3 kertaa vuorokaudessa ja hierotaan, kunnes se on täysin imeytynyt. Hoidon kesto: 7 – 15 vuorokautta.

Lapset (alle 12 vuotta): Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei ole tutkittu lapsilla. Siksi turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu eikä tuotetta tule antaa lapsille (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys nimesulidille tai joillekin geelin/ emulsiovoiteen apuaineille.

Käyttö potilaille, joille asetyylilisisylihappo tai muut prostaglandiinisynteesiä estävät aineet aiheuttavat allergisia reaktioita, kuten nuhaa, urtikariaa tai bronkospasmia.

Käyttö rikkoutuneelle tai hiertyneelle iholle tai paikallisesti infektoituneelle alueelle.

Samanaikainen käyttö muiden ihovoiteiden kanssa.

Käyttö alle 12-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei tule annostella iholla oleviin haavoihin eikä avoimiin vammoihin.

Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei saa joutua kosketuksiin silmien tai limakalvojen kanssa; jos näin vahingossa tapahtuu, on alue huuhdeltava välittömästi vedellä.

Tuotetta ei saa ottaa suun kautta. Kädet on aina pestävä tuotteen levittämisen jälkeen.

Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei saa peittää okklusiosidoksella.

Nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).
Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan.

Potilaita, joilla on gastrointestinaalista verenvuotoa, aktiivinen tai epäilty mahahaava, vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, vaikea hyytymishäiriö tai vaikea / hoitamaton sydämen vajaatoiminta, tulee hoitaa varoen.

Koska nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei ole tutkittu yliherkillä henkilöillä, tulee olla erityisen varovainen hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan allergisia muille tulehduskipulääkkeille. Yliherkkyyden kehittymisen mahdollisuutta käytön aikana ei voida sulkea pois.

Koska muiden ulkoisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä polttamisen tunnetta ja poikkeuksellisesti valoihottumaa, tulee tämän suhteen olla erityisen varovainen myös Nimesulidi 3 % geelin/ emulsiovoiteen käytön aikana. Potilaita tulee varoittaa altistumisesta suoralle auringon valolle tai solariumille valoyliherkkyyden vaaran vähentämiseksi.

Jos oireet pitkittyvät tai tila pahenee, on käännyttävä lääkärin puoleen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nimesulidi 3 % geelillä/ emulsiovoiteella ulkoisesti käytettynä ei tunneta tai odoteta olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Ulkoisesti käytettävän <nimesulidivalmisteen> käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole tietoa. Tämän vuoksi nimesulidi 3 % geeliä/ emulsiovoidetta ei tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana ellei se ole täysin välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia nimesulidi 3 % geelin/ emulsiovoiteen käytön vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu pienellä potilasmäärällä tehdyn kliinisen tutkimuksen raportteihin, joissa ilmoitettiin lieviä paikallisia reaktioita. Raportointitiheydet on luokiteltu seuraavasti: Erittäin yleiset (>1/10); yleiset (>1/100, <1/10); melko harvinaiset (>1/1000, < 1/100); harvinaiset (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinaiset (<1/10 000), mukaan lukien yksittäistapaukset.

<i>Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt</i> (ka. myös kohta 4.4)	Yleiset	Kutina Ihottuma
--	---------	--------------------

4.9 Yliannostus

Nimesulidi 3%-geelin tai emulsiovoiteen paikalliskäytöstä johtuvaa nimesulidimyrkytystä ei ole odotettavissa, koska geelin /emulsiovoiteen annostelun jälkeen todettavissa olevat suurimmat pitoisuudet plasmassa ovat huomattavasti alhaisempia kuin mitä on todettu nimesulidia systeemisesti käytettäessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: M02AA.
Paikallisesti käytettävät tulehduskipulääkkeet.

Nimesulidi on prostaglandiinien synteesientsyymin, syklo-oksigenaasin, inhibiittori.

Syklo-oksigenaasi tuottaa prostaglandiineja, joista osa osallistuu tulehduksen syntymiseen ja ylläpitämiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun nimesulidia annostellaan paikallisesti, nimesulidipitoisuudet plasmassa ovat hyvin alhaisia verrattuna pitoisuuksiin oraalisen annon jälkeen. Kun nimesulidia annosteltiin iholle kerta-annoksena geelimuodossa 200 mg, korkein pitoisuus plasmassa 9,77 ng/ml todettiin 24 tunnin kuluttua annostelusta. 4-hydroksinimesulidista, nimesulidin aktiivisesta päämetaboliitista ei todettu jäämiä. Vakaassa tilassa (steady state) päivänä 8 huippupitoisuus plasmassa oli korkeampi ($37,25 \pm 13,25$ ng/ml), mutta melkein 100 kertaa matalampi, kuin mitattu pitoisuus toistetun suun kautta annetun annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nimesulidin 3% paikallista siedettävyyttä sekä ärsyttäviä ja herkistäviä ominaisuuksia on tutkittu useissa tunnetuissa eläinmalleissa. Näissä tutkimuksissa Nimesulidi 3% oli hyvin siedetty.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset systeemisesti annetulla nimesulidilla eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä. Toistuvien annosten toksisuutta mittaavissa kokeissa nimesulidilla osoitettiin gastrointestinaalista sekä munuaisiin ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta koskevilla tutkimuksilla todettiin alkioon kohdistuvia ja teratogeenisiä vaikutuksia (luuston epämuodostumia, aivokammioiden laajenema) kaneilla, muttei rotilla annoksilla, jotka eivät olleet emoilta toksisia. Rotilla havaittiin lisääntyneitä poikaskuolleisuutta varhaisessa postnataalivaiheessa, samoin nimesulidilla todettiin hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

6.2 Yhteensopimattomuudet

6.3 Kesto-aika

6.4 Säilytys

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6.6 Käyttö- ja käsittely ohjeet

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

- 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**
- 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**
- 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**