

## **BIJLAGE III**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake nimesulide bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.**

**Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.**

**NIMESULIDE 100 MG TABLETTEN, OPLOSBAAR TABLETTEN, BRUISTABLETTEN,  
OMHULDE TABLETTEN, CAPSULES, HARDE CAPSULES NIMESULIDE 50/100 MG  
GRANULES OF POEDER VOOR ORALE SUSPENSIE  
NIMESULIDE 1%, 2% OF 5% ORALE SUSPENSIE**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<HANDELSNAAM>

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet, oplosbaare tablet, bruistablet, omhulde tablet, capsule, harde capsule bevat 100 mg nimesulide.

Elk sachet bevat 50 of 100 mg nimesulide.

Orale suspensie bevat 10mg, 20mg of 50mg per ml.

Voor hulpstoffen, zie 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet, oplosbaare tablet, bruistablet, omhulde tablet : <Firmaspecifiek>.

Granule or of poeder voor orale suspensie: <Firmaspecifiek>.

Capsule, harde capsule: <Firmaspecifiek>.

Orale suspensie: <Firmaspecifiek>.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute pijn.

Symptomatische behandeling van pijnlijke osteoarthritis.

Primaire dysmenorroe.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

<Nimesulide-bevattende geneesmiddelen> moeten zo kort mogelijk worden gebruikt, op geleide van de klinische situatie.

#### Volwassenen:

100 mg nimesulide tabletten, oplosbare tabletten, bruistabletten, omhulde tabletten, capsules, harde capsules bevat 100 mg nimesulide , 50 mg granules en 100 mg granules of poeder, 1%, 2% or 5% orale suspensie: 100 mg twee maal daags na de maaltijd.

Ouderen: bij oudere patiënten is het niet nodig de dagelijkse dosering te verlagen (zie 5.2).

Kinderen (< 12 jaar): <nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij deze patiënten (zie ook 4.3).

Adolescenten (van 12 tot 18 jaar): op basis van het kinetisch profiel bij volwassenen en de farmacodynamische kenmerken van nimesulide is bij deze patiënten geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis: op basis van de farmacokinetiek is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-80 ml/min),

terwijl <nimesulide bevattende geneesmiddelen> gecontraïndiceerd zijn bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30ml/min) (zie 4.3 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen: het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor nimesulide of een van de hulpstoffen in de producten.

Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, rhinitis, urticaria) als reactie op acetylsalicylzuur of andere non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Voorgeschiedenis van hepatotoxische reacties op nimesulide

Actieve ulcus van de maag of het duodenum, een voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of gastrointestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.

Ernstige stollingsstoornissen.

Ernstig hartfalen.

Ernstige nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen.

Kinderen onder de 12 jaar.

Het derde trimester van de zwangerschap; borstvoedingvoeding (zie 4.6 en 5.3).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het risico op ongewenste effecten kan worden verlaagd door <nimesulide bevattende geneesmiddelen> zo kort mogelijk te gebruiken.

De behandeling moet worden gestaakt als er geen profijt wordt gezien.

Zelden is gemeld dat <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geassocieerd werden met ernstige leverreacties, waaronder een zeer gering aantal fataal aflopende gevallen (zie ook 4.8). Patiënten die symptomen ervaren die vergelijkbaar zijn met leverletsel tijdens de behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> (bijv. anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, donkergekleurde urine) of patiënten met abnormale waarden bij leverfunctietests moeten met de behandeling stoppen. Deze patiënten mogen niet opnieuw met nimesulide worden behandeld. Leverbeschadiging, die in de meeste gevallen reversibel is, is gemeld na korte blootstelling aan het geneesmiddel.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hepatotoxisch zijn en alcoholmisbruik moeten worden vermeden tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>, omdat dit het risico op hepatische reacties kan verhogen.

Tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> moet patiënten geadviseerd worden geen andere analgetica te gebruiken. Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's wordt niet aanbevolen.

Gastrointestinale bloeding of ulceratie / perforatie kan op elk moment gedurende de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van gastrointestinale problemen. Indien gastrointestinale bloeding of ulceratie optreedt, moet met het gebruik van nimesulide worden gestopt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nimesulide bij patiënten met gastrointestinale problemen, zoals een voorgeschiedenis van maagulcera, een voorgeschiedenis van gastrointestinale bloeding, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Bij patiënten met nier- of hartfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan leiden tot verslechtering van de nierfunctie. In geval van verslechtering moet de behandeling worden stopgezet (zie ook 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Oudere patiënten zijn vooral gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's, waaronder gastrointestinale bloeding en perforatie, nier-, hart- en leverfunctiestoornissen. Daarom is de geëigende klinische controle aan te bevelen.

Omdat nimesulide kan interfereren met de trombocytenfunctie, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met haemorrhagische diathese (zie ook 4.3). <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn echter geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe.

NSAID's kunnen de koorts maskeren die optreedt bij een onderliggende bacteriële infectie.

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan de vruchtbaarheid van de vrouw belemmeren en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die het niet lukt om zwanger te worden of die vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stoppen met het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden overwogen (zie 4.6).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Farmacodynamische interacties

Patiënten die warfarine of soortgelijke anticoagulantia of acetylsalicylzuur gebruiken, hebben een verhoogd risico op bloeding als complicatie als zij behandeld worden met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie ook 4.4.) en is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige stollingsstoornissen (zie ook 4.3). Als de combinatie niet kan worden vermeden, moet de bloedstolling nauwgezet gecontroleerd worden.

##### Farmacodynamische/farmacokinetische interacties met diuretica

Bij gezonde proefpersonen vermindert nimesulide tijdelijk het effect van furosemide op de natriumexcretie en, in mindere mate, op de kaliumexcretie en vermindert het de diuretische respons. Gelijktijdige toediening van nimesulide en furosemide leidt tot een daling (van circa 20%) van de AUC en de cumulatieve excretie van furosemide, zonder dat het invloed heeft op de renale klaring. Bij gelijktijdig gebruik van furosemide en <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is voorzichtigheid geboden bij daarvoor gevoelige nier- of hartpatiënten, zoals beschreven onder 4.4.

##### Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen:

Van non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen is gemeld dat deze de klaring van lithium bij verhoogde plasmaniveaus en lithiumtoxiciteit verminderen. Als <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden voorgeschreven voor een patiënt die met lithium behandeld wordt, moeten de lithiumspiegels goed worden gecontroleerd.

Mogelijke farmacokinetische interacties met glibenclamide, theofylline, warfarine, digoxine, cimetidine en een antacidum (d.w.z. een combinatie van aluminium en magnesiumhydroxide) werden ook in vivo bestudeerd. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Nimesulide remt CYP2C9. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym kunnen verhoogd zijn als gelijktijdig <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als nimesulide minder dan 24 uur voor of na behandeling met methotrexaat gebruikt wordt, omdat de serumspiegel van methotrexaat kan stijgen en daardoor de toxiciteit van dit geneesmiddel kan toenemen.

Als gevolg van hun effect op renale prostaglandines, kunnen prostaglandinesynthetaseremmers zoals nimesulide de nefrotoxiciteit van cyclosporines doen stijgen.

Effecten van geneesmiddelen op nimesulide:

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat sprake is van verplaatsing van nimesulide vanaf bindingsplaatsen door tolbutamide, salicylzuur en valproïnezuur. Ondanks een mogelijk effect op de plasmaspiegels is echter niet aangetoond dat deze interacties klinisch significant zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3).

Net als andere NSAID' worden <nimesulide bevattende geneesmiddelen> niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden (zie 4.4).

Net als bij andere NSAID's - van NSAID's is bekend dat zij de prostaglandinesynthese remmen – het geval is, geldt dat imesulide voortijdige sluiting van de ductus arteriosus, pulmonale hypertensie, oligurie, oligoamnion, verhoogd risico op bloeding, uteriene inertia en perifeer oedeem kan veroorzaken. Er is in een klein aantal gevallen melding gemaakt van nierfalen bij pasgeboren kinderen van vrouwen die laat in de zwangerschap nimesulide hebben gebruikt.

Bovendien heeft onderzoek bij konijnen een atypische reproductieve toxiciteit aangetoond (zie 5.3) en zijn geen adequate gegevens beschikbaar omtrent op basis van het gebruik van nimesulide bevattende geneesmiddelen bij zwangere vrouwen. Daarom is het potentiële risico voor de mens onbekend en wordt het voorschrijven van het geneesmiddel tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap niet aanbevolen.

#### **Borstvoeding:**

Het is niet bekend of nimesulide in de moedermelk wordt uitgescheiden. <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie 4.3 en 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid, vertigo of somnolentie moeten na het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het volgende overzicht van bijwerkingen is gebaseerd op gecontroleerde klinische trials\* (circa 7800 patiënten) en op controle op bijwerkingen na het op de markt brengen; de incidentie wordt aangeduid als zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| <i>Bloedaandoeningen</i>                      | Zelden      | Anemie*<br>Eosinofilie*                    |
|   | Zeer zelden | Trombocytopenie<br>Pancytopenie<br>Purpura |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>              | Zelden      | Overgevoeligheid*                          |
|   | Zeer zelden | Anafylaxis                                 |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Zelden      | Hyperkaliëmie*                             |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| <i>Psychische stoornissen</i>  | Zelden      | Angst*<br>Nervositeit*<br>Nachtmerrie*   |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Duizeligheid*  |
|  | Zeer zelden | Hoofdpijn<br>Somnolentie<br>Encefalopathie (syndroom van Reye)   |
| <i>Oogaandoeningen</i>   | Zelden      | Wazig zien*  |
|  | Zeer zelden | Visusstoornissen   |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>  | Zeer zelden | Vertigo  |
| <i>Hartaandoeningen</i>  | Zelden      | Tachycardie*   |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>  | Soms        | Hypertensie*   |
|  | Zelden      | Bloeding*<br>Bloeddrukschommelingen*<br>Opvliegers*  |
| <i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Dyspneu*   |
|  | Zeer zelden | Astma<br>Bronchospasme   |
| <i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>  | Vaak        | Diarree*<br>Misselijkheid*<br>Braken*  |
|  | Soms        | Constipatie*<br>Flatulentie*<br>Gastritis*   |
|  | Zeer zelden | Buikpijn<br>Dyspepsie<br>Stomatitis<br>Melaena<br>Gastrointestinale bloeding<br>Duodenumulcera en -perforatie<br>Maagulcera en -perforatie |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i><br>(zie 4.4.” Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”) | Zeer zelden | Hepatitis<br>Fulminante hepatitis (waaronder dodelijke gevallen)<br>Geelzucht<br>Cholestasis   |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>  | Soms        | Pruritis*<br>Uitslag*<br>Toename van transpiratie*   |
|  | Zelden      | Erythema*<br>Dermatitis*   |
|  | Zeer zelden | Urticaria<br>Angioneurotisch oedeem<br>Gezichtsoedeem<br>Erythema multiforme<br>Stevens Johnson syndroom<br>Toxische epidermale necrolyse  |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>   | Zelden      | Dysurie*<br>Haematurie*<br>Urineretentie*  |

|                              |             |   |
|------------------------------|-------------|---|
|                              | Zeer zelden | Nierfalen<br>Oligurie<br>Interstitiale nefritis |
| <i>Algemene aandoeningen</i> | Soms        | Oedeem*   |
|                              | Zelden      | Malaise*<br>Asthenie*                           |
|                              | Zeer zelden | Hypothermia                                     |
| <i>Onderzoeken</i>           | Vaak        | Verhoogde leverenzymen*                         |

\*frequentie gebaseerd op klinische trial

## 4.9 Overdosering

De symptomen na acute NSAID overdosering zijn meestal beperkt tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn; deze symptomen zijn in het algemeen reversibel met ondersteunende zorg. Gastrointestinale bloeding kan optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, respiratoire depressie en coma kunnen optreden, maar dit gebeurt zelden. Anafylactische reacties zijn gemeld bij therapeutische ingestie van NSAID's en kunnen zich voordoen na overdosering.

Bij patiënten die een overdosis NSAID hebben gebruikt moeten de symptomen worden bestreden en ondersteunende zorg worden geboden. Er zijn geen specifieke antidota. Er is geen informatie beschikbaar over de verwijdering van nimesulide via hemodialyse maar op basis van de hoge mate van plasmaproteïnebinding (tot 97,5%) is het onwaarschijnlijk dat dialyse nut heeft bij een overdosis. Emesis en/of geactiveerde houtskool (60 tot 100 g bij volwassenen) en/of een osmotisch laxatief kan geïndiceerd zijn bij patiënten die gezien worden binnen 4 uur na ingestie met symptomen of na een grote overdosis. Gedwongen diurese, alkalinisatie van urine, hemodialyse of hemoperfusie is soms geen goede oplossing, als gevolg van de hoge proteïnebinding. De nier- en de leverfunctie moeten gecontroleerd worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

ATC-code: M01AX17

Nimesulide is een non-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische en antipyretische eigenschappen dat werkt als remmer van de prostaglandinesynthese enzym cyclo-oxygenase.

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Nimesulide wordt goed geabsorbeerd indien oraal gegeven. Na een enkele dosering van 100 mg nimesulide wordt bij volwassenen na 2-3 uur een piekplasmaspiegel van 3-4 mg/L bereikt. De AUC is 20 - 35 mg h/L. Er is geen statistisch significant verschil gevonden tussen deze cijfers en die die werden gezien na 100 mg twee maal daags gedurende 7 dagen.

Tot 97,5% bindt aan plasmaproteïnen.

Nimesulide wordt sterk gemetaboliseerd in de lever via meerdere banen, waaronder cytochroom P450 (CYP) 2C9 iso-enzymen. Daarom verwacht men mogelijke geneesmiddeleninteractie bij gecombineerde toediening met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zie onder 4.5). De hoofdmoleculiet is het para-hydroxy derivaat, dat ook farmacologisch actief is. De tijd die verstrijkt voordat deze moleculiet in de bloedcirculatie komt is kort (ongeveer 0,8 uur) maar de formatieconstante is niet hoog en aanzienlijk lager dan de absorptieconstante van nimesulide. Hydroxynimesulide is de enige in het plasma gevonden moleculiet en wordt vrijwel volledig geconjugeerd. De  $T_{1/2}$  is tussen de 3,2 en 6 uur.



Nimesulide wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden (circa 50% van de toegediende dosis). Slechts 1-3% wordt uitgescheiden als onveranderd bestanddeel. Hydroxynimesulide, de hoofdmetabooliet, wordt alleen als glucuronaat gevonden. Ongeveer 29% van de dosis wordt uitgescheiden na metabolisme in de feces.

Het kinetisch profiel van nimesulide was onveranderd bij ouderen na acute en herhaalde doses.

In een acuut experimenteel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min) versus gezonde vrijwilligers waren de piekplasmaspiegels van nimesulide en de hoofdmetabooliet daarvan niet hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De AUC en t<sub>1/2</sub> bèta waren 50% hoger, maar altijd binnen de range van de kinetische waarden waargenomen met nimesulide bij gezonde vrijwilligers. Herhaalde toediening veroorzaakte geen accumulatie.

Nimesulide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie 4.3).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Bij onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde dosering vertoonde nimesulide gastrointestinale, renale en hepatische toxiciteit.

Bij reproductief toxiciteitsonderzoek werden embryotoxische en teratogeen effecten (skeletmisvormingen, dilatatie van de hersenventrikels) waargenomen bij konijnen maar niet bij ratten, bij maternale niet-toxische dosisniveaus. Bij ratten werd een stijging van de mortaliteit van de jongen waargenomen in de vroege postnatale periode en vertoonde nimesulide negatieve effecten op de fertiliteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

### **6.3 Houdbaarheid**

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**NIMESULIDE- $\beta$ -CYCLODEXTRINE 400 MG  
TABLETTEN EN GRANULES VOOR ORALE SUSPENSIE**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<HANDELSNAAM>

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk(e) sachet en tablet bevat 400 mg nimesulide- $\beta$ -cyclodextrine, hetgeen overeenkomt met 100 mg nimesulide.

Voor hulpstoffen, zie 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet: <Firmaspecifiek>.  
rond, dubbelconvex, lichtgeel, geurloos tablet.  
Granules voor orale suspensie: <Firmaspecifiek>  
.strogeel met sinaasappelgeur, in sachets.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute pijn.  
Symptomatische behandeling van pijnlijke osteoarthritis.  
Primaire dysmenorroe.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

<Nimesulide-bevattende geneesmiddelen> moeten zo kort mogelijk worden gebruikt, op geleide van de klinische situatie.

#### Volwassenen:

400 mg nimesulide- $\beta$ -cyclodextrine sachet en tablet: (=100 mg nimesulide) twee maal daags na de maaltijd.

Ouderen: bij oudere patiënten is het niet nodig de dagelijkse dosering te verlagen (zie 5.2).

Kinderen (< 12 jaar): <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij deze patiënten (zie ook 4.3).

Adolescenten (van 12 tot 18 jaar): op basis van het kinetisch profiel bij volwassenen en de farmacodynamische kenmerken van nimesulide is bij deze patiënten geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis: op basis van de farmacokinetiek is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-80 ml/min), terwijl <nimesulide bevattende geneesmiddelen> gecontraïndiceerd zijn bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30ml/min) (zie 4.3 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen: het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor nimesulide of een van de hulpstoffen in de producten.  
Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, rhinitis, urticaria) als reactie op acetylsalicylzuur of andere non-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen.  
Voorgeschiedenis van hepatotxische reacties op nimesulide  
Actieve ulcus van de maag of het duodenum, een voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of gastrointestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.  
Ernstige stollingsstoornissen.  
Ernstig hartfalen.  
Ernstige nierfunctiestoornissen.  
Leverfunctiestoornissen.  
Kinderen onder de 12 jaar.  
Het derde trimester van de zwangerschap; borstvoeding (zie 4.6 en 5.3).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het risico op ongewenste effecten kan worden verlaagd door <nimesulide bevattende geneesmiddelen> zo kort mogelijk te gebruiken.  
De behandeling moet worden gestaakt als er geen profijt wordt gezien.

Zelden is gemeld dat <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geassocieerd werden met ernstige leverreacties, waaronder een zeer gering aantal fataal aflopende gevallen (zie ook 4.8). Patiënten die symptomen ervaren die vergelijkbaar zijn met leverletsel tijdens de behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> (bijv. anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, donkergekleurde urine) of patiënten met abnormale waarden bij leverfunctietests moeten met de behandeling stoppen. Deze patiënten mogen niet opnieuw met nimesulide worden behandeld. Leverbeschadiging, die in de meeste gevallen reversibel is, is gemeld na korte blootstelling aan het geneesmiddel.  
Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hepatotoxisch zijn en alcoholmisbruik moeten worden vermeden tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>, omdat dit het risico op hepatische reacties kan verhogen.

Tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> moet patiënten geadviseerd worden geen andere analgetica te gebruiken. Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's wordt niet aanbevolen.

Gastrointestinale bloeding of ulceratie / perforatie kan op elk moment gedurende de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van gastrointestinale problemen. Indien gastrointestinale bloeding of ulceratie optreedt, moet met het gebruik van nimesulide worden gestopt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nimesulide bij patiënten met gastrointestinale problemen, zoals een voorgeschiedenis van maagulcera, een voorgeschiedenis van gastrointestinale bloeding, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Bij patiënten met nier- of hartfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan leiden tot verslechtering van de nierfunctie. In geval van verslechtering moet de behandeling worden stopgezet (zie ook 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Oudere patiënten zijn vooral gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's, waaronder gastrointestinale bloeding en perforatie, nier-, hart- en leverfunctiestoornissen. Daarom is de geëigende klinische controle aan te bevelen.

Omdat nimesulide kan interfereren met de trombocytenfunctie, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met haemorrhagische diathese (zie ook 4.3). <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn echter geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe.

NSAID's kunnen de koorts maskeren die optreedt bij een onderliggende bacteriële infectie.

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan de vruchtbaarheid van de vrouw belemmeren en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die het niet lukt om zwanger te worden of die vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stoppen met het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden overwogen (zie 4.6).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Farmacodynamische interacties

Patiënten die warfarine of soortgelijke anticoagulantia of acetylsalicylzuur gebruiken, hebben een verhoogd risico op bloeding als complicatie als zij behandeld worden met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie ook 4.4.) en is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige stollingsstoornissen (zie ook 4.3). Als de combinatie niet kan worden vermeden, moet de bloedstolling nauwgezet gecontroleerd worden.

##### Farmacodynamische/farmacokinetische interacties met diuretica

Bij gezonde proefpersonen vermindert nimesulide tijdelijk het effect van furosemide op de natriumexcretie en, in mindere mate, op de kaliumexcretie en vermindert het de diuretische respons. Gelijktijdige toediening van nimesulide en furosemide leidt tot een daling (van circa 20%) van de AUC en de cumulatieve excretie van furosemide, zonder dat het invloed heeft op de renale klaring. Bij gelijktijdig gebruik van furosemide en <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is voorzichtigheid geboden bij daarvoor gevoelige nier- of hartpatiënten, zoals beschreven onder 4.4.

##### Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen:

Van non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen is gemeld dat deze de klaring van lithium bij verhoogde plasmaniveaus en lithiumtoxiciteit verminderen. Als <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden voorgeschreven voor een patiënt die met lithium behandeld wordt, moeten de lithiumspiegels goed worden gecontroleerd.

Mogelijke farmacokinetische interacties met glibenclamide, theofylline, warfarine, digoxine, cimetidine en een antacidum (d.w.z. een combinatie van aluminium en magnesiumhydroxide) werden ook in vivo bestudeerd. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Nimesulide remt CYP2C9. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym kunnen verhoogd zijn als gelijktijdig <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als nimesulide minder dan 24 uur voor of na behandeling met methotrexaat gebruikt wordt, omdat de serumspiegel van methotrexaat kan stijgen en daardoor de toxiciteit van dit geneesmiddel kan toenemen.

Als gevolg van hun effect op renale prostaglandines, kunnen prostaglandinesynthetaseremmers zoals nimesulide de nefrotoxiciteit van cyclosporines doen stijgen.

##### Effecten van geneesmiddelen op nimesulide:

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat sprake is van verplaatsing van nimesulide vanaf bindingsplaatsen door tolbutamide, salicylzuur en valproïnezuur. Ondanks een mogelijk effect op de plasmaspiegels is echter niet aangetoond dat deze interacties klinisch significant zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3).

Net als andere NSAID' worden <nimesulide bevattende geneesmiddelen> niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden (zie 4.4).

Net als bij andere NSAID's - van NSAID's is bekend dat zij de prostaglandinesynthese remmen – het geval is, geldt dat imesulide voortijdige sluiting van de ductus arteriosus, pulmonale hypertensie, oligurie, oligoamnion, verhoogd risico op bloeding, uteriene inertia en perifeer oedeem kan veroorzaken. Er is in een klein aantal gevallen melding gemaakt van nierfalen bij pasgeboren kinderen van vrouwen die laat in de zwangerschap nimesulide hebben gebruikt.

Bovendien heeft onderzoek bij konijnen een atypische reproductieve toxiciteit aangetoond (zie 5.3) en zijn geen adequate gegevens beschikbaar omtrent op basis van het gebruik van nimesulide bevattende geneesmiddelen bij zwangere vrouwen. Daarom is het potentiële risico voor de mens onbekend en wordt het voorschrijven van het geneesmiddel tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap niet aanbevolen.

#### Borstvoeding:

Het is niet bekend of nimesulide in de moedermelk wordt uitgescheiden. <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie 4.3 en 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid, vertigo of somnolentie moeten na het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het volgende overzicht van bijwerkingen is gebaseerd op gecontroleerde klinische trials\* (circa 7800 patiënten) en op controle op bijwerkingen na het op de markt brengen; de incidentie wordt aangeduid als zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| <i>Bloedaandoeningen</i>                      | Zelden      | Anemie*<br>Eosinofilie*                    |
|   | Zeer zelden | Trombocytopenie<br>Pancytopenie<br>Purpura |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>              | Zelden      | Overgevoeligheid*                          |
|   | Zeer zelden | Anafylaxis                                 |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Zelden      | Hyperkaliëmie*                             |
| <i>Psychische stoornissen</i>                 | Zelden      | Angst*<br>Nervositeit*<br>Nachtmerrie*     |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Duizeligheid*  |
|  | Zeer zelden | Hoofdpijn<br>Somnolentie<br>Encefalopathie (syndroom van Reye)   |
| <i>Oogaandoeningen</i>   | Zelden      | Wazig zien*  |
|  | Zeer zelden | Visusstoornissen   |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>  | Zeer zelden | Vertigo  |
| <i>Hartaandoeningen</i>  | Zelden      | Tachycardie*   |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>  | Soms        | Hypertensie*   |
|  | Zelden      | Bloeding*<br>Bloeddrukschommelingen*<br>Opvliegers*  |
| <i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Dyspneu*   |
|  | Zeer zelden | Astma<br>Bronchospasme   |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>   | Vaak        | Diarree*<br>Misselijkheid*<br>Braken*  |
|  | Soms        | Constipatie*<br>Flatulentie*<br>Gastritis*   |
|  | Zeer zelden | Buikpijn<br>Dyspepsie<br>Stomatitis<br>Melaena<br>Gastrointestinale bloeding<br>Duodenumulcera en -perforatie<br>Maagulcera en -perforatie |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i><br>(zie 4.4.” Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”) | Zeer zelden | Hepatitis<br>Fulminante hepatitis (waaronder dodelijke gevallen)<br>Geelzucht<br>Cholestasis   |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>  | Soms        | Pruritis*<br>Uitslag*<br>Toename van transpiratie*   |
|  | Zelden      | Erythema*<br>Dermatitis*   |
|  | Zeer zelden | Urticaria<br>Angioneurotisch oedeem<br>Gezichtsoedeem<br>Erythema multiforme<br>Stevens Johnson syndroom<br>Toxische epidermale necrolyse  |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>   | Zelden      | Dysurie*<br>Haematurie*<br>Urineretentie*  |
|  | Zeer zelden | Nierfalen<br>Oligurie<br>Interstitiale nefritis  |
| <i>Algemene aandoeningen</i>   | Soms        | Oedeem*  |

|                    |             |                         |
|--------------------|-------------|-------------------------|
|                    | Zelden      | Malaise*<br>Asthenie*   |
|                    | Zeer zelden | Hypothermia             |
| <i>Onderzoeken</i> | Vaak        | Verhoogde leverenzymen* |

*\*frequentie gebaseerd op klinische trial*

## 4.9 Overdosering

De symptomen na acute NSAID overdosering zijn meestal beperkt tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn; deze symptomen zijn in het algemeen reversibel met ondersteunende zorg. Gastrointestinale bloeding kan optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, respiratoire depressie en coma kunnen optreden, maar dit gebeurt zelden. Anafylactische reacties zijn gemeld bij therapeutische ingestie van NSAID's en kunnen zich voordoen na overdosering.

Bij patiënten die een overdosis NSAID hebben gebruikt moeten de symptomen worden bestreden en ondersteunende zorg worden geboden. Er zijn geen specifieke antidota. Er is geen informatie beschikbaar over de verwijdering van nimesulide via hemodialyse maar op basis van de hoge mate van plasmaproteïnebinding (tot 97,5%) is het onwaarschijnlijk dat dialyse nut heeft bij een overdosis. Emesis en/of geactiveerde houtskool (60 tot 100 g bij volwassenen) en/of een osmotisch laxatief kan geïndiceerd zijn bij patiënten die gezien worden binnen 4 uur na ingestie met symptomen of na een grote overdosis. Gedwongen diurese, alkalinisatie van urine, hemodialyse of hemoperfusie is soms geen goede oplossing, als gevolg van de hoge proteïnebinding. De nier- en de leverfunctie moeten gecontroleerd worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

ATC-code: M01AX17

Nimesulide is een non-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische en antipyretische eigenschappen dat werkt als remmer van de prostaglandinesynthese enzym cyclo-oxygenase.

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Nimesulide wordt goed geabsorbeerd indien oraal gegeven. Na een enkele dosering van 100mg nimesulide wordt bij volwassenen na 2-3 uur een piekplasmaspiegel van 3-4 mg/L bereikt. De AUC is 20 - 35 mg h/L. Er is geen statistisch significant verschil gevonden tussen deze cijfers en die die werden gezien na 100mg twee maal daags gedurende 7 dagen.

Na enkelvoudige doseringen bleek dat nimesulide  $\beta$ -cyclodextrine 400 mg sachets bio-equivalent waren met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> 100 mg sachets, met betrekking tot AUC en Cmax. parameters. Bovendien was de  $t_{1/2}$  voor beide formuleringen vrijwel identiek, terwijl de Tmax respectievelijk ongeveer 1,5 en 2,5 uur was voor nimesulide  $\beta$ -cyclodextrin sachets en <nimesulide bevattende geneesmiddelen> sachets, wat aantoonde dat de absorptie bij de eerstgenoemde sneller verliep.

Tot 97,5% bindt aan plasmaproteïnen.

Nimesulide wordt sterk gemetaboliseerd in de lever via meerdere banen, waaronder cytochroom P450 (CYP) 2C9 iso-enzymen. Daarom verwacht men een mogelijke geneesmiddeleninteractie bij gecombineerde toediening met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zie onder 4.5). De hoofdmetaboliet is het para-hydroxy derivaat, dat ook farmacologisch actief is. De tijd die verstrijkt voordat deze metaboliet in de bloedcirculatie komt is kort (ongeveer 0,8 uur) maar de



formatieconstante is niet hoog en aanzienlijk lager dan de absorptieconstante van nimesulide. Hydroxynimesulide is de enige in het plasma gevonden metaboliet en wordt vrijwel volledig geconjugeerd. De  $T_{1/2}$  is tussen de 3,2 en 6 uur.

Nimesulide wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden (circa 50% van de toegediende dosis). Slechts 1-3% wordt uitgescheiden als onveranderd bestanddeel. Hydroxynimesulide, de hoofdm metaboliet, wordt alleen als glucuronaat gevonden. Ongeveer 29% van de dosis wordt uitgescheiden na metabolisme in de feces.

Het kinetisch profiel van nimesulide was onveranderd bij ouderen na acute en herhaalde doses.

In een acuut experimenteel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min) versus gezonde vrijwilligers waren de piekplasmaspiegels van nimesulide en de hoofdm metaboliet daarvan niet hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De AUC en  $t_{1/2}$  bèta waren 50% hoger, maar altijd binnen de range van de kinetische waarden waargenomen met nimesulide bij gezonde vrijwilligers. Herhaalde toediening veroorzaakte geen accumulatie.

Nimesulide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie 4.3).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Bij onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde dosering vertoonde nimesulide gastrointestinale, renale en hepatische toxiciteit.

Bij reproductief toxiciteitsonderzoek werden embryotoxische en teratogeen effecten (skeletmisvormingen, dilatatie van de hersenventrikels) waargenomen bij konijnen maar niet bij ratten, bij maternale niet-toxische dosisniveaus. Bij ratten werd een stijging van de mortaliteit van de jongen waargenomen in de vroege postnatale periode en vertoonde nimesulide negatieve effecten op de fertiliteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

### **6.3 Houdbaarheid**

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE AUTORISATIE / VERLENGING VAN EERSTE AUTORISATIE**

**10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**NIMESULIDE 100 MG OF 200 MG ZETPILLEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<HANDELSNAAM>

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 100 mgMG of 200 mg nimesulide.

Voor hulpstoffen, zie 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil: <Firmaspecifiek>.  
gelige zetpil met uniform oppervlak.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute pijn.  
Symptomatische behandeling van pijnlijke osteoarthritis.  
Primaire dysmenorroe.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

<Nimesulide-bevattende geneesmiddelen> moeten zo kort mogelijk worden gebruikt, op geleide van de klinische situatie.

#### Volwassenen:

Nimesulide zetpillen 100 mg of 200 mg: twee maal daags 200 mg.

Ouderen: bij oudere patiënten is het niet nodig de dagelijkse dosering te verlagen (zie 5.2).

Kinderen (< 12 jaar): <nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij deze patiënten (zie ook 4.3).

Adolescenten (van 12 tot 18 jaar): op basis van het kinetisch profiel bij volwassenen en de farmacodynamische kenmerken van nimesulide is bij deze patiënten geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis: op basis van de farmacokinetiek is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-80 ml/min), terwijl <nimesulide bevattende geneesmiddelen> gecontraïndiceerd zijn bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30ml/min) (zie 4.3 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen: het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor nimesulide of een van de hulpstoffen in de producten.

Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, rhinitis, urticaria) als reactie op acetylsalicylzuur of andere non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Voorgeschiedenis van hepatotxische reacties op nimesulide

Actieve ulcus van de maag of het duodenum, een voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of gastrointestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.

Ernstige stollingsstoornissen.

Ernstig hartfalen.

Ernstige nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen.

Kinderen onder de 12 jaar.

Het derde trimester van de zwangerschap; borstvoeding (zie 4.6 en 5.3).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het risico op ongewenste effecten kan worden verlaagd door <nimesulide bevattende geneesmiddelen> zo kort mogelijk te gebruiken.

De behandeling moet worden gestaakt als er geen profijt wordt gezien.

Zelden is gemeld dat <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geassocieerd werden met ernstige leverreacties, waaronder een zeer gering aantal fataal aflopende gevallen (zie ook 4.8). Patiënten die symptomen ervaren die vergelijkbaar zijn met leverletsel tijdens de behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> (bijv. anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, donkergekleurde urine) of patiënten met abnormale waarden bij leverfunctietests moeten met de behandeling stoppen. Deze patiënten mogen niet opnieuw met nimesulide worden behandeld. Leverbeschadiging, die in de meeste gevallen reversibel is, is gemeld na korte blootstelling aan het geneesmiddel.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hepatotoxisch zijn en alcoholmisbruik moeten worden vermeden tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>, omdat dit het risico op hepatische reacties kan verhogen.

Tijdens behandeling met <nimesulide bevattende geneesmiddelen> moet patiënten geadviseerd worden geen andere analgetica te gebruiken. Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's wordt niet aanbevolen.

Gastrointestinale bloeding of ulceratie / perforatie kan op elk moment gedurende de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van gastrointestinale problemen. Indien gastrointestinale bloeding of ulceratie optreedt, moet met het gebruik van nimesulide worden gestopt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nimesulide bij patiënten met gastrointestinale problemen, zoals een voorgeschiedenis van maagulcera, een voorgeschiedenis van gastrointestinale bloeding, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Bij patiënten met nier- of hartfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan leiden tot verslechtering van de nierfunctie. In geval van verslechtering moet de behandeling worden stopgezet (zie ook 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Oudere patiënten zijn vooral gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's, waaronder gastrointestinale bloeding en perforatie, nier-, hart- en leverfunctiestoornissen. Daarom is de geëigende klinische controle aan te bevelen.

Omdat nimesulide kan interfereren met de trombocytenfunctie, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met haemorrhagische diathese (zie ook 4.3). <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn echter geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe.

NSAID's kunnen de koorts maskeren die optreedt bij een onderliggende bacteriële infectie.

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> kan de vruchtbaarheid van de vrouw belemmeren en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die het niet lukt om zwanger te worden of die vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stoppen met het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden overwogen (zie 4.6).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Farmacodynamische interacties

Patiënten die warfarine of soortgelijke anticoagulantia of acetylsalicylzuur gebruiken, hebben een verhoogd risico op bloeding als complicatie als zij behandeld worden met <nimesulide bevattende geneesmiddelen>. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie ook 4.4.) en is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige stollingsstoornissen (zie ook 4.3). Als de combinatie niet kan worden vermeden, moet de bloedstolling nauwgezet gecontroleerd worden.

##### Farmacodynamische/farmacokinetische interacties met diuretica

Bij gezonde proefpersonen vermindert nimesulide tijdelijk het effect van furosemide op de natriumexcretie en, in mindere mate, op de kaliumexcretie en vermindert het de diuretische respons. Gelijktijdige toediening van nimesulide en furosemide leidt tot een daling (van circa 20%) van de AUC en de cumulatieve excretie van furosemide, zonder dat het invloed heeft op de renale klaring. Bij gelijktijdig gebruik van furosemide en <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is voorzichtigheid geboden bij daarvoor gevoelige nier- of hartpatiënten, zoals beschreven onder 4.4.

##### Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen:

Van non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen is gemeld dat deze de klaring van lithium bij verhoogde plasmaniveaus en lithiumtoxiciteit verminderen. Als <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden voorgeschreven voor een patiënt die met lithium behandeld wordt, moeten de lithiumspiegels goed worden gecontroleerd.

Mogelijke farmacokinetische interacties met glibenclamide, theofylline, warfarine, digoxine, cimetidine en een antacidum (d.w.z. een combinatie van aluminium en magnesiumhydroxide) werden ook in vivo bestudeerd. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Nimesulide remt CYP2C9. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym kunnen verhoogd zijn als gelijktijdig <nimesulide bevattende geneesmiddelen> worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als nimesulide minder dan 24 uur voor of na behandeling met methotrexaat gebruikt wordt, omdat de serumspiegel van methotrexaat kan stijgen en daardoor de toxiciteit van dit geneesmiddel kan toenemen.

Als gevolg van hun effect op renale prostaglandines, kunnen prostaglandinesynthetaseremmers zoals nimesulide de nefrotoxiciteit van cyclosporines doen stijgen.

##### Effecten van geneesmiddelen op nimesulide:

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat sprake is van verplaatsing van nimesulide vanaf bindingsplaatsen door tolbutamide, salicylzuur en valproïnezuur. Ondanks een mogelijk effect op de plasmaspiegels is echter niet aangetoond dat deze interacties klinisch significant zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3).

Net als andere NSAID' worden <nimesulide bevattende geneesmiddelen> niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden (zie 4.4).

Net als bij andere NSAID's - van NSAID's is bekend dat zij de prostaglandinesynthese remmen – het geval is, geldt dat imesulide voortijdige sluiting van de ductus arteriosus, pulmonale hypertensie, oligurie, oligoamnion, verhoogd risico op bloeding, uteriene inertia en perifere oedeem kan veroorzaken. Er is in een klein aantal gevallen melding gemaakt van nierfalen bij pasgeboren kinderen van vrouwen die laat in de zwangerschap nimesulide hebben gebruikt.

Bovendien heeft onderzoek bij konijnen een atypische reproductieve toxiciteit aangetoond (zie 5.3) en zijn geen adequate gegevens beschikbaar omtrent op basis van het gebruik van nimesulide bevattende geneesmiddelen bij zwangere vrouwen. Daarom is het potentiële risico voor de mens onbekend en wordt het voorschrijven van het geneesmiddel tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap niet aanbevolen.

#### Borstvoeding:

Het is niet bekend of nimesulide in de moedermelk wordt uitgescheiden. <Nimesulide bevattende geneesmiddelen> zijn gecontraïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie 4.3 en 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid, vertigo of somnolentie moeten na het gebruik van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het volgende overzicht van bijwerkingen is gebaseerd op gecontroleerde klinische trials\* (circa 7800 patiënten) en op controle op bijwerkingen na het op de markt brengen; de incidentie wordt aangeduid als zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| <i>Bloedaandoeningen</i>                      | Zelden      | Anemie*<br>Eosinofilie*                    |
|   | Zeer zelden | Trombocytopenie<br>Pancytopenie<br>Purpura |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>              | Zelden      | Overgevoeligheid*                          |
|   | Zeer zelden | Anafylaxis                                 |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Zelden      | Hyperkaliëmie*                             |
| <i>Psychische stoornissen</i>                 | Zelden      | Angst*<br>Nervositeit*<br>Nachtmerrie*     |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Duizeligheid*  |
|  | Zeer zelden | Hoofdpijn<br>Somnolentie<br>Encefalopathie (syndroom van Reye)   |
| <i>Oogaandoeningen</i>   | Zelden      | Wazig zien*  |
|  | Zeer zelden | Visusstoornissen   |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>  | Zeer zelden | Vertigo  |
| <i>Hartaandoeningen</i>  | Zelden      | Tachycardie*   |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>  | Soms        | Hypertensie*   |
|  | Zelden      | Bloeding*<br>Bloeddrukschommelingen*<br>Opvliegers*  |
| <i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>  | Soms        | Dyspneu*   |
|  | Zeer zelden | Astma<br>Bronchospasme   |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>   | Vaak        | Diarree*<br>Misselijkheid*<br>Braken*  |
|  | Soms        | Constipatie*<br>Flatulentie*<br>Gastritis*   |
|  | Zeer zelden | Buikpijn<br>Dyspepsie<br>Stomatitis<br>Melaena<br>Gastrointestinale bloeding<br>Duodenumulcera en -perforatie<br>Maagulcera en -perforatie |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i><br>(zie 4.4.” Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”) | Zeer zelden | Hepatitis<br>Fulminante hepatitis (waaronder dodelijke gevallen)<br>Geelzucht<br>Cholestasis   |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>  | Soms        | Pruritis*<br>Uitslag*<br>Toename van transpiratie*   |
|  | Zelden      | Erythema*<br>Dermatitis*   |
|  | Zeer zelden | Urticaria<br>Angioneurotisch oedeem<br>Gezichtsoedeem<br>Erythema multiforme<br>Stevens Johnson syndroom<br>Toxische epidermale necrolyse  |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>   | Zelden      | Dysurie*<br>Haematurie*<br>Urineretentie*  |
|  | Zeer zelden | Nierfalen<br>Oligurie<br>Interstitiale nefritis  |
| <i>Algemene aandoeningen</i>   | Soms        | Oedeem*  |



|                    |             |                         |
|--------------------|-------------|-------------------------|
|                    | Zelden      | Malaise*<br>Asthenie*   |
|                    | Zeer zelden | Hypothermia             |
| <i>Onderzoeken</i> | Vaak        | Verhoogde leverenzymen* |

*\*frequentie gebaseerd op klinische trial*

#### 4.9 Overdosering

De symptomen na acute NSAID overdosering zijn meestal beperkt tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn; deze symptomen zijn in het algemeen reversibel met ondersteunende zorg. Gastrointestinale bloeding kan optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, respiratoire depressie en coma kunnen optreden, maar dit gebeurt zelden. Anafylactische reacties zijn gemeld bij therapeutische ingestie van NSAID's en kunnen zich voordoen na overdosering.

Bij patiënten die een overdosis NSAID hebben gebruikt moeten de symptomen worden bestreden en ondersteunende zorg worden geboden. Er zijn geen specifieke antidota. Er is geen informatie beschikbaar over de verwijdering van nimesulide via hemodialyse maar op basis van de hoge mate van plasmaproteïnebinding (tot 97,5%) is het onwaarschijnlijk dat dialyse nut heeft bij een overdosis. Emesis en/of geactiveerde houtskool (60 tot 100 g bij volwassenen) en/of een osmotisch laxatief kan geïndiceerd zijn bij patiënten die gezien worden binnen 4 uur na ingestie met symptomen of na een grote overdosis. Gedwongen diurese, alkalinisatie van urine, hemodialyse of hemoperfusie is soms geen goede oplossing, als gevolg van de hoge proteïnebinding. De nier- en de leverfunctie moeten gecontroleerd worden.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

ATC-code: M01AX17

Nimesulide is een non-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische en antipyretische eigenschappen dat werkt als remmer van de prostaglandinesynthese enzym cyclo-oxygenase.

#### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Na enkelvoudige toediening van <nimesulide bevattende geneesmiddelen> 200 mg zetpil, wordt in 4 uur een piekplasmaspiegel van circa 2 mg/L bereikt, met een gemiddelde AUC van 27 mg h/L. De overeenkomstige waarden in de steady state waren C<sub>max</sub> circa 3 mg/L; T<sub>max</sub> = 4 uur en een AUC van 25 mg h/L. Bovendien werd vastgesteld dat <nimesulide bevattende geneesmiddelen> 200 mg zetpillen bioequivalent zijn aan <nimesulide bevattende geneesmiddelen > 100 mg tabletten, ondanks een langere T<sub>max</sub> en een verminderde C<sub>max</sub>.

Tot 97,5% bindt aan plasmaproteïnen.

Nimesulide wordt sterk gemetaboliseerd in de lever via meerdere banen, waaronder cytochroom P450 (CYP) 2C9 iso-enzymen. Daarom verwacht men mogelijke geneesmiddeleninteractie bij gecombineerde toediening met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zie onder 4.5). De hoofdmoleculiet is het para-hydroxy derivaat, dat ook farmacologisch actief is. De tijd die verstrijkt voordat deze moleculiet in de bloedcirculatie komt is kort (ongeveer 0,8 uur) maar de formatieconstante is niet hoog en aanzienlijk lager dan de absorptieconstante van nimesulide. Hydroxynimesulide is de enige in het plasma gevonden moleculiet en wordt vrijwel volledig geconjugeerd. De T<sub>1/2</sub> is tussen de 3,2 en 6 uur.

Nimesulide wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden (circa 50% van de toegediende dosis).

Slechts 1-3% wordt uitgescheiden als onveranderd bestanddeel. Hydroxynimesulide, de hoofdmethaboliet, wordt alleen als glucuronaat gevonden. Ongeveer 29% van de dosis wordt uitgescheiden na metabolisme in de feces.

Het kinetisch profiel van nimesulide was onveranderd bij ouderen na acute en herhaalde doses.

In een acuut experimenteel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min) versus gezonde vrijwilligers waren de piekplasmaspiegels van nimesulide en de hoofdmethaboliet daarvan niet hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De AUC en t<sub>1/2</sub> bèta waren 50% hoger, maar altijd binnen de range van de kinetische waarden waargenomen met nimesulide bij gezonde vrijwilligers. Herhaalde toediening veroorzaakte geen accumulatie.

Nimesulide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie 4.3).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Bij onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde dosering vertoonde nimesulide gastrointestinale, renale en hepatische toxiciteit.

Bij reproductief toxiciteitsonderzoek werden embryotoxische en teratogeen effecten (skeletmisvormingen, dilatatie van de hersenventrikels) waargenomen bij konijnen maar niet bij ratten, bij maternale niet-toxische dosisniveaus. Bij ratten werd een stijging van de mortaliteit van de jongen waargenomen in de vroege postnatale periode en vertoonde nimesulide negatieve effecten op de fertiliteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

### **6.3 Houdbaarheid**

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE AUTORISATIE / VERLENGING VAN EERSTE AUTORISATIE**

## **10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**NIMESULIDE 3% GEL/ CRÈME**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<HANDELSNAAM>

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nimesulide 3% gel/ crème bevat 3% w/w nimesulide (1 g gel/ crème bevat 30 mg nimesulide)  
*Voor hulpstoffen, zie 6.1*

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel: <Firmaspecifiek>

Crème: <Firmaspecifiek>

Glanzende, lichtgele gel

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische verlichting van pijn bij verstuikingen en acute traumatische tendinitis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen: Nimesulide 3% gel/ crème (meestal 3 g, overeenkomend met een lijn met een lengte van 6-7 cm) moet 2-3 maal daags in een dunne laag worden aangebracht op het aangetaste gebied en ingemasseed tot de gel volledig geabsorbeerd is.

Duur van de behandeling: 7 – 15 dagen.

Kinderen onder de 12 jaar: Nimesulide 3% gel/ crème is niet onderzocht bij kinderen. Daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld en mag het product niet bij kinderen worden gebruikt (zie 4.3).

### 4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor nimesulide of een van de andere hulpstoffen in de gel/ crème.

Gebruik bij patiënten bij wie aspirine of andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen allergische reacties veroorzaken zoals rhinitis, urticaria of bronchospasme.

Gebruik op beschadigde of open huid of in aanwezigheid van lokale infectie.

Gelijktijdig gebruik met andere plaatselijk toepasbare crèmes.

Gebruik bij kinderen onder de 12 jaar.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nimesulide 3% gel/ crème mag niet worden aangebracht op huidwonden of open letsel.

Nimesulide 3% gel/ crème mag niet in contact komen met de ogen of slijmvliezen; bij onbedoeld contact onmiddellijk met water wassen.

Het product mag nooit via de mond worden ingenomen. Na het aanbrengen van het product moeten de handen gewassen worden.

Nimesulide 3% gel/ crème mag niet gebruikt worden met afsluitend verband.

Nimesulide 3% gel/ crème wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar (zie 4.3). De ongewenste effecten kunnen worden verminderd door de minimum effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur.

Bij de behandeling van patiënten met gastrointestinale bloeding, actieve of vermoede maagulcus, ernstige nier- of leverdysfunctie, ernstige stollingsstoornissen of ernstig hartfalen of hartfalen dat niet onder controle is, is voorzichtigheid geboden.

Omdat nimesulide gel/ crème 3% niet bestudeerd is bij overgevoelige proefpersonen, is voorzichtigheid met name geboden bij de behandeling van patiënten waarvan bekend is dat zij overgevoelig zijn voor andere NSAID's. De mogelijkheid van ontwikkeling van overgevoeligheid in de loop van de behandeling kan niet worden uitgesloten.

Omdat bij gebruik van andere plaatselijk toegepaste NSAID's een brandend gevoel en in uitzonderingsgevallen fotodermatitis kan optreden, is ook speciale aandacht vereist na de behandeling met nimesulide 3% gel/ crème.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen blootstelling aan direct en solariumzonlicht om het risico op fotosensitiviteit te beperken.

Als symptomen aanhouden of de toestand verergert, moet medisch advies worden gevraagd.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn voor wat betreft de plaatselijke toepassing geen interacties van Nimesulide 3% gel/ crème met andere geneesmiddelen bekend of te verwachten.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen andere gegevens die relevant zijn voor het plaatselijk gebruik van <nimesulide bevattend geneesmiddel> bij zwangere vrouwen of tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Daarom mag Nimesulide 3% gel/ crème niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven tenzij gebruik duidelijk noodzakelijk is.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect van Nimesulide 3% gel/ crème op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Het volgende overzicht van bijwerkingen is gebaseerd op rapportage uit klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten, waarbij lichte lokale reacties zijn gemeld. De incidentie wordt aangeduid als zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

|  |      |                  |
|--|------|------------------|
| Huid- en onderhuidaandoeningen (zie ook 4.4) | Vaak | Jeuk<br>Erytheem |
|--|------|------------------|

#### **4.9 Overdosering**

Intoxicatie met nimesulide als gevolg van plaatselijke toepassing van Nimesulide 3% gel of crème is niet te verwachten, vooral niet omdat de hoogste plasmaspiegels van nimesulide na toepassing van Nimesulide 3% gel / crème ver beneden de plasmaspiegels zijn die gevonden worden na systemische toediening.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: ATC-code: M02AA.

Non-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor plaatselijk gebruik.

Nimesulide is een remmer van de prostaglandinesynthese enzym cyclo-oxygenase.

Cyclo-oxygenase produceert prostaglandinen; sommige daarvan spelen een rol bij de ontwikkeling en handhaving van ontsteking.

### **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Als Nimesulide 3% gel plaatselijk wordt toegepast, zijn de plasmaconcentraties nimesulide zeer laag in vergelijking met die die bereikt worden na oraal gebruik. Na één toepassing van 200 mg nimesulide, in gelvorm, werd de hoogste plasmaspiegel, 9,77 ng/ml, na 24 uur bereikt. Er werd geen spoor gevonden van de hoofdmethaboliet 4-hydroxy-nimesulide. In de steady-state (dag 8) waren de piekplasmaconcentraties hoger ( $37,25 \pm 13,25$  ng/ml), maar bijna 100 maal zo laag als die die gemeten werden na herhaalde orale toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De lokale tolerantie en het irritatie- en sensibilisatiepotentieel van Nimesulide 3% gel zijn getest in verscheidene erkende diermodellen. De resultaten van deze onderzoeken geven aan dat Nimesulide 3% gel goed wordt verdragen.

Uit gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek naar systemisch toegediende nimesulide blijken geen speciale risico's voor de mens op basis van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Bij onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde dosering vertoonde nimesulide gastrointestinale, renale en levertoxiciteit. Bij reproductief toxiciteitsonderzoek werden embryotoxische en teratogeen effecten (skeletmisvormingen, dilatatie van de hersenventrikels) waargenomen bij konijnen maar niet bij ratten, bij maternale niet-toxische dosisniveaus. Bij ratten werd een stijging van de mortaliteit van de jongen waargenomen in de vroege postnatale periode en vertoonde nimesulide negatieve effecten op de fertiliteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

### **6.3 Houdbaarheid**

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
- 10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST**