BILAGA III

PRODUKTRESUMÈ

Anmärkning. Denna produktresume var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för nimesulid innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erforderligt. Därför representerar denna produktresume inte nödvändigtvis den nuvarande texten

 ©EMEA 2004

PRODUKTRESUMÉ

NIMESULID 100MG TABLETTER, LÖSLIGA TABLETTER, BRUSTABLETTER, DRAGERADE TABLETTER, KAPSLAREL, HÅRDA KAPSLAR
NIMESULID 50/100MG GRANULAT ELLER PULVER TILL ORAL SUSPENSION
NIMESULID 1%, 2% ELLER 5% ORAL SUSPENSION

 ©EMEA 2004

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett, löslig tablett, brustablett, dragerad tablett, kapsel, hård kapsel innehåller 100mg nimesulid.
Varje påse med granulat innehåller 50 eller 100mg nimesulid.
Oral suspension innehåller 10mg, 20mg oder 50mg per ml.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett, löslig tablett, brustablett, dragerad tablett: <Företagsspecifikt>.
Granulat eller pulver för oral suspension: <Företagsspecifikt>.
Kapsel, hård kapsel: <Företagsspecifikt>.
Oral suspension: <Företagsspecifikt>.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut smärta.
Symptomatisk behandling av smärtsam artros.
Primär dysmenorré.

Dosering och administreringssätt

<Läkemedel som innehåller nimesulid> skall användas under kortast möjliga period beroende på den kliniska situationen.

Vuxna:
100mg nimesulidtabletter, löslig tabletter, brustabletter, dragerad tabletter, kapsel, hård kapsel 50mg granulat och 100mg granulat eller pulver: 1%, 2% och 5% oral suspension : 100mg *bid* efter måltid

Äldre: Det är inte nödvändigt att minska den dagliga dosen för äldre patienter (se 5.2).

Barn (< 12 år): <Läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerade för dessa patienter (se även 4.3).

Ungdom (från 12 till 18 år): På basis av den kinetiska profilen hos vuxna och nimesulidets farmokokinetiska egenskaper krävs ingen dosjustering för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion: På farmakokinetisk basis krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 30-80 ml/min). <Läkemedel som innehåller nimesulid> är dock kontraindicerade i fall av svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30ml/min) (se 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad för patienter med nedsatt leverfunktion (se 5.2).

4.3 Kontraindikationer

 ©EMEA 2004

Överkänslighet mot nimesulid eller mot något av produkternas hjälpämnen.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, rinit, urticaria) mot acetylsalicylsyra eller annat inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ i anamnes.
Hepatotoxiska reaktioner mot nimesulid i anamnes.
Aktivt magsår eller sår i tolvfingertarmen, återkommande sår eller gastrointestinal blödning i anamnes, cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning eller blödningssjukdom.
Svåra koaguleringsbesvär.
Svår hjärtsvikt.
Svårt nedsatt njurfunktion.
Nedsatt leverfunktion.
Barn under12 år.
Tredje trimestern vid graviditet samt amning (se 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Risken för biverkningar kan reduceras genom att <läkemedlet som innehåller nimesulid> används under kortast möjliga period.
Behandlingen skall utsättas om ingen positiv effekt observeras.

I sällsynta fall har <läkemedel som innehåller nimesulid> rapporterats vara förknippade med svåra leverreaktioner inklusive mycket sällsynta dödsfall (se även 4.8). Behandlingen skall därför utsättas för patienter som uppvisar symptom på leverskada (t.ex. anorexi, illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, mörk urin) vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> och för patienter med onormala leverfunktionsvärden. Dessa patienter skall inte behandlas med nimesulid på nytt.
Leverskada, som i de flesta fall var reversibel, har rapporterats efter kort exponering för läkemedlet.
Samtidig administrering av kända hepatotoxiska läkemedel och missbruk av alkohol måste undvikas under behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> eftersom detta kan öka risken för leverreaktioner.
Vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> skall man råda patienterna att avstå från andra smärtstillande medel. Samtidig användning av olika NSAID rekommenderas inte.

Gastrointestinal blödning eller sårbildning/perforation kan inträffa när som helst vid behandlingen med eller utan varnande symptom och vid anamnes med gastrointestinal sjukdom. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår skall nimesulid utsättas. Nimesulid skall användas med försiktighet till patienter med gastrointestinala besvär, inklusive tidigare peptisk sårbildning, tidigare gastrointestinal hemorragi, ulcerös colit eller Crohns sjukdom.

För patienter med nedsatt njur- eller hjärtfunktion krävs försiktighet eftersom behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> kan leda till försämring av njurfunktionen. I fall av försämring skall behandlingen utsättas (se även 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Äldre patienter är särskilt mottagliga för biverkningarna av NSAID inklusive gastrointestinal hemorragi och perforation samt nedsatt njur-, hjärt- och leverfunktion. Lämplig, klinisk övervakning rekommenderas därför.

Nimesulid kan störa blodplättsfunktionen och skall därför ges med försiktighet till patienter med blödningsanlag (se även 4.3) och är inget ersättningsmedel för acetylsalicylsyra som kardiovaskulärt profylaktikum.

NSAID kan maskera feber orsakad av en underliggande bakterieinfektion.

Eftersom användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> kan ha negativ inverkan på kvinnans fertilitet rekommenderas de inte för kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår undersökning på grund av infertilitet skall utsättande av behandlingen med <läkemedel som innerhåller nimesulid> övervägas (se 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Patienter som tar warfarin eller liknande antikoagulans eller acetylsalicylsyra har en ökad risk för blödningskomplikationer när de behandlas med läkemedel som innehåller nimesulid. Denna kombination rekommenderas därför inte (se även 4.4.) och är kontraindicerad för patienter med svåra koaguleringsbesvär (se även 4.3). Om kombinationen inte kan undvikas skall antikoagulansaktiviteten hållas under noggrann uppsyn.

Farmakodynamiska/farmakokinetiska interaktioner med diuretika
Hos friska personer reducerar nimesulid tillfälligt effekten av furosemid på natrium- utsöndringen och, i mindre utsträckning, effekten på kaliumutsöndringen och minskar därmed det diuretiska svaret. Samtidig administrering av nimesulid och furosemid leder till en minskning (på ca 20%) av AUC och den kumulativa exkretionen av furosemid utan att påverka dess renala clearance.
Samtidig användning av furosemid och <läkemedel som innehåller nimesulid> kräver försiktighet vid behandling av mottagliga njur- och hjärtpatienter. Detta beskrivs i avsnitt 4.4.

Farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel:
Inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid natur har rapporterats minska litiumclearance vilket leder till förhöjda plasmanivåer och litiumtoxicitet. Om ett <läkemedel som innehåller nimesulid> förskrivs till en patient som behandlas med litium skall litiumnivåerna hållas under noggrann uppsyn.

Potentiella farmakokinetiska interaktioner med glibenklamid, teofyllin, warfarin, digoxin, cimetidin och ett antacidum (dvs. en kombination av aluminium och magnesiumhydroxid) har också studerats *in vivo*. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades.

Nimesulid hämmar enzymet CYP2C9. Plasmakoncentrationer av läkemedel som utgör substrat av detta enzym kan öka när <läkemedel som innehåller nimesulid> används samtidigt.

Försiktighet måste iakttas om nimesulid används mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat eftersom metotrexatnivån i serum då kan stiga och toxiciteten hos detta läkemedel öka. Hämmare av prostaglandinsyntetas såsom nimesulid kan öka nefrotoxiciteten hos cyklosporiner genom sin effekt på renala prostaglandiner.

Andra läkemedels effekt på nimesulid:
Studier *in vitro* har visat att tolbutamid, salicylsyra och valproat kan förskjuta nimesulid från dess bindningsställen. Dessa interaktioner kan eventuellt påverka plasmanivåerna men de har inte uppvisat någon klinisk betydelse.

4.6 Graviditet och amning

Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad under den tredje graviditetstrimestern (se 4.3).
I likhet med andra NSAID rekommenderas inte< läkemedel som innehåller nimesulid> till kvinnor som försöker bli gravida (se 4.4).
På samma sätt som andra NSAID, som är kända för att hämma prostaglandinsyntes, kan nimesulid orsaka förtidig tillslutning av ductus arteriosus, pulmonell hypertension, oliguri, oligoamnios, ökad risk för blödning, uterin inertia och perifert ödem. Enstaka fall av njursvikt hos nyfödda barn till kvinnor som har behandlats med nimesulid under den senare delen av graviditeten har rapporterats.

Dessutom har studier av kanin uppvisat onormal, reproduktiv toxicitet (se 5.3) och tillräckliga data saknas avseende behandling av gravida kvinnor med <läkemedel som innehåller nimesulid>. Den potentiella risken för människan är därför okänd och förskrivning av läkemedlet under graviditetens två första trimestrar rekommenderas inte.

Amning:

 ©EMEA 2004

Eftersom det inte är känt huruvida nimesulid utsöndras i modersmjölk är <läkemedel som innehåller nimesulid> kontraindicerade vid amning (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av <nimesulidets> effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter, som upplever yrsel, vertigo eller sömnighet när de tar <läkemedel som innehåller nimesulid>, skall dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande förteckning över biverkningar är baserad på kontrollerade kliniska prövningar* (med ca 7 800 patienter) och på undersökningar utförda när marknadsföring hade inletts. En biverkning klassificeras som mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1,000, <1/100), sällsynt (>1/10,000, <1/1,000) eller mycket sällsynt (<1/10,000) inklusive enskilda rapporter.

Blodet	Sällsynt	Anemi* Eosinofili*
	Mycket sällsynt	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
Immunsystemet	Sällsynt	Överkänslighet*
	Mycket sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hyperkalemi*
Psykiska störningar	Sällsynt	Ångest* Nervositet* Mardrömmar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig	Yrsel*
	Mycket sällsynt	Huvudvärk Sömnighet Encefalopati (Reyes syndrom)
Ögon	Sällsynt	Suddig syn*
	Mycket sällsynt	Synstörning
Öron och balansorgan	Mycket sällsynt	Vertigo
Hjärtat	Sällsynt	Takykardi*
Blodkärl	Mindre vanlig	Hypertension*
	Sällsynt	Hemorragi* Fluktuerande blodtryck* Blodvallningar*

Andningsvägar	Mindre vanlig	Dyspné*
	Mycket sällsynt	Astma Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanlig	Diarré* Illamående* Kräkningar*
	Mindre vanlig	Konstipation* Flatulens* Gastrit*

	Mycket sällsynt	Buksmärta Dyspepsi Stomatit Melaena Gastrointestinal blödning Sår på tolvfingertarmen och genombrott Magsår och genombrott
Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4."Varningar och försiktighetsmått")	Mycket sällsynt	Hepatit Fulminant hepatit (inklusive dödsfall) Gulsot Cholestas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Pruritus* Hudutslag* Ökad svettning*
	Sällsynt	Erytem* Dermatit*
	Mycket sällsynt	Urticaria Angioneurotiskt ödem Ansiktsödem Erythema multiforme Stevens Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Sällsynt	Dysuri* Hematuri* Urinretention*
	Mycket sällsynt	Njursvikt Oliguri Interstitiell nefrit
Allmänna symptom	Mindre vanlig	Ödem*
	Sällsynt	Olustkänsla* Asteni*
	Mycket sällsynt	Hypotermi
Undersökningar	Vanlig	Ökat antal leverenzymer*

*frekvens baserad på klinisk prövning

4.9 Överdosering

Symptomen vid överdosering av en NSAID är vanligen begränsade till letargi, sömnighet, illamående, kräkningar och epigastrisk smärta och de är i allmänhet reversibla vid stödbehandling. Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertension, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan inträffa men är sällsynta. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter intag av behandlingsdosen NSAID och kan förekomma efter överdosering.
Patienter bör undergå symptomatisk och stödjande behandling efter överdosering med NSAID. Det finns inga specifika antidoter. Man vet inte om nimesulid kan ledas bort med hjälp av hemodialys. Det är emellertid osannolikt att dialys skulle vara effektiv vid överdosering med tanke på nimesulidets höga proteinbindning (upp till 97,5%) i plasma. Emes och/eller aktiverat kol (60 till 100 g för vuxna) och/eller osmotisk laxering kan vara indicerad för patienter, som kan behandlas inom 4 timmar efter intag och som uppvisar symptom, samt efter stor överdosering. Forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys eller hemoperfusion har eventuellt ingen effekt på grund av den höga proteinbindningen. Njur- och leverfunktion bör hållas under uppsyn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:
ATC-kod: M01AX17

Nimesulid är ett inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ med smärtstillande och febernedsättande egenskaper som har hämmande effekt på prostaglandinsyntesen utlöst av enzymet cyklooxygenas.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Nimesulid absorberas väl vid oral användning. Efter en enda dos på 100mg nimesulid uppnås hos vuxna maximal plasmanivå på 3-4 mg/lLefter 2-3 timmar. AUC = 20-35 mg h/L. Ingen statistiskt signifikant skillnad har iakttagits mellan dessa värden och de som observeras efter en dos på 100mg given två gånger om dagen i 7 dagar.

Upp till 97,5% binds till plasmaproteiner.

Nimesulid metaboliseras i stor utsträckning i levern längs flera banor inklusive cytokroma P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Man kan därför tänka sig en potentiell interaktion i fall av kombinerad administrering av läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 (se 4.5). Den främsta metaboliten är parahydroxiderivatet som också är farmakologiskt aktivt. Fördröjningstiden innan denna metabolit visar sig i cirkulationen är kort (ca 0,8 timme) men dess formationskonstant är inte hög utan är väsentligt lägre än absorptionskonstanten hos nimesulid. Hydroxinimesulid är den enda metaboliten som finns i plasma och den är nästan helt konjugerad. $T_{½}$ är mellan 3,2 och 6 timmar.

Nimesulid utsöndras huvudsakligen i urin (ca 50% av den tillförda dosen).
Endast 1-3% utsöndras som oförändrad sammansättning. Hydroxinimesulid, den främsta metaboliten förekommer endast som glukuronat. Ca 29% av dosen utsöndras efter metabolisering i feces.

Nimesulidets kinetiska profil förblev oförändrad hos äldre patienter efter akuta och upprepade doser.

Vid en akut försöksstudie med patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) och friska försökspersoner, var inte de maximala plasmanivåerna av nimesulid och dess huvudsakliga metabolit högre än hos de friska personerna. AUC och t1/2 beta var 50% högre men alltid inom det kinetiska värdeområdet som observeras med nimesulid hos friska personer. Upprepad administrering ledde inte till ackumulering.
Nimesulid är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se 4.3).

 ©EMEA 2004

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inga särskilda risker för människan baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet.
Vid toxicitetsstudier med upprepad dos uppvisade nimesulid gastrointestinal, renal och hepatisk toxicitet.
I studier av reproduktionseffekter observerades embryotoxiska och teratogena effekter (skelettmissbildningar, dilatation av hjärnventriklar) hos kanin men inte hos råtta, vid doser som inte var toxiska för modern. Hos råtta iakttogs ökad mortalitet bland avkomman under den neonatala perioden och nimesulid uppvisade även biverkningar på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

 ©EMEA 2004

PRODUKTRESUMÉ

NIMESULID-β-CYKLODEXTRIN 400MG
TABLETTER OCH GRANULAT FÖR ORAL SUSPENSION

 ©EMEA 2004

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje påse och tablett innehåller 400mg nimesulid-β-cyklodextrin motsvarande 100mg nimesulid.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett: rund, bikonvex, ljust gul, luktfri.<Företagsspecifikt>.
Granulat för oral suspension: <Företagsspecifikt>.strågult med apelsinarom i påsar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut smärta.
Symptomatisk behandling av smärtsam artros.
Primär dysmenorré.

4.2 Dosering och administreringssätt

<Läkemedel som innehåller nimesulid> skall användas under kortast möjliga period beroende på den kliniska situationen.

Vuxna:
400mg nimesulid-β-cyclodextrin påse och tablett: (=100mg nimesulid) *bid* efter måltid.

Äldre: Det är inte nödvändigt att minska den dagliga dosen för äldre patienter (se 5.2).

Barn (< 12 år): <Läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerade för dessa patienter (se även 4.3).

Ungdom (från 12 till 18 år): På basis av den kinetiska profilen hos vuxna och nimesulidets farmokokinetiska egenskaper krävs ingen dosjustering för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion: På farmakokinetisk basis krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 30-80 ml/min) medan <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerade i fall av svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30ml/min) (se 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad för patienter med nedsatt leverfunktion (se 5.2).

 ©EMEA 2004

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot nimesulid eller mot något av produkternas hjälpämnen.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, rinit, urticaria) mot acetylsalicylsyra eller annat inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ i anamnes.
Hepatotoxiska reaktioner mot nimesulid i anamnes.
Aktivt magsår eller sår i tolvfingertarmen, återkommande sår eller gastrointestinal blödning i anamnes, cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning eller blödningssjukdom.
Svåra koaguleringsbesvär.
Svår hjärtsvikt.
Svårt nedsatt njurfunktion.
Nedsatt leverfunktion.
Barn under12 år.
Tredje trimestern vid graviditet samt amning (se 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Risken för biverkningar kan reduceras genom att <läkemedlet som innehåller nimesulid> används under kortast möjliga period.
Behandlingen skall utsättas om ingen positiv effekt observeras.

I sällsynta fall har <läkemedel som innehåller nimesulid> rapporterats vara förknippade med svåra leverreaktioner inklusive mycket sällsynta dödsfall (se även 4.8). Behandlingen skall därför utsättas för patienter som uppvisar symptom på leverskada (t.ex. anorexi, illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, mörk urin) vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> och för patienter med onormala leverfunktionsvärden. Dessa patienter skall inte behandlas med nimesulid på nytt.
Leverskada, som i de flesta fall var reversibel, har rapporterats efter kort exponering för läkemedlet.
Samtidig administrering av kända hepatotoxiska läkemedel och missbruk av alkohol måste undvikas under behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> eftersom detta kan öka risken för leverreaktioner.
Vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> skall man råda patienterna att avstå från andra smärtstillande medel. Samtidig användning av olika NSAID rekommenderas inte.

Gastrointestinal blödning eller sårbildning/perforation kan inträffa när som helst vid behandlingen med eller utan varnande symptom samt vid anamnes med gastrointestinal sjukdom. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår skall nimesulid utsättas. Nimesulid skall användas med försiktighet till patienter med gastrointestinala besvär, inklusive tidigare peptisk sårbildning, tidigare gastrointestinal hemorragi, ulcerös colit eller Crohns sjukdom.

För patienter med nedsatt njur- eller hjärtfunktion krävs försiktighet eftersom behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> kan leda till försämring av njurfunktionen. I fall av försämring skall behandlingen utsättas (se även 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Äldre patienter är särskilt mottagliga för biverkningarna av NSAID inklusive gastrointestinal hemorragi och perforation samt nedsatt njur-, hjärt- och leverfunktion. Lämplig, klinisk övervakning rekommenderas därför.

Nimesulid kan störa blodplättsfunktionen och skall därför ges med försiktighet till patienter med blödningsanlag (se även 4.3) och är inget ersättningsmedel för acetylsalicylsyra som kardiovaskulärt profylaktikum.

NSAID kan maskera feber orsakad av en underliggande bakterieinfektion.

Eftersom användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> kan ha negativ inverkan på kvinnans fertilitet rekommenderas de inte för kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli

gravida eller som genomgår undersökning på grund av infertilitet skall utsättande av behandlingen med < läkemedel som innehåller nimesulid> övervägas (se 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Patienter som tar warfarin eller liknande antikoagulans eller acetylsalicylsyra har en ökad risk för blödningskomplikationer när de behandlas med <läkemedel som innehåller nimesulid>. Denna kombination rekommenderas därför inte (se även 4.4.) och är kontraindicerad för patienter med svåra koaguleringsbesvär (se även 4.3). Om kombinationen inte kan undvikas skall antikoagulansaktiviteten hållas under noggrann uppsyn.

Farmakodynamiska/farmakokinetiska interaktioner med diuretika
Hos friska personer reducerar nimesulid tillfälligt effekten av furosemid på natrium- utsöndringen och, i mindre utsträckning, effekten på kaliumutsöndringen och minskar därmed det diuretiska svaret. Samtidig administrering av nimesulid och furosemid leder till en minskning (på ca 20%) av AUC och den kumulativa exkretionen av furosemid utan att påverka dess renala clearance.
Samtidig användning av furosemid och <läkemedel som innehåller nimesulid> kräver försiktighet vid behandling av mottagliga njur- och hjärtpatienter. Detta beskrivs i avsnitt 4.4.

Farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel:
Inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid natur har rapporterats minska litiumclearance vilket leder till förhöjda plasmanivåer och litiumtoxicitet. Om ett <läkemedel som innehåller nimesulid> förskrivs till en patient som behandlas med litium skall litiumnivåerna hållas under noggrann uppsyn.

Potentiella farmakokinetiska interaktioner med glibenklamid, teofyllin, warfarin, digoxin, cimetidin och ett antacidum (dvs. en kombination av aluminium och magnesiumhydroxid) har också studerats *in vivo*. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades.

Nimesulid hämmar enzymet CYP2C9. Plasmakoncentrationer av läkemedel som utgör substrat av detta enzym kan öka när <läkemedel som innehåller nimesulid> används samtidigt.

Försiktighet måste iakttas om nimesulid används mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat eftersom metotrexatnivån i serum då kan stiga och toxiciteten hos detta läkemedel öka. Hämmare av prostaglandinsyntetas såsom nimesulid kan öka nefrotoxiciteten hos cyklosporiner genom sin effekt på renala prostaglandiner.

Andra läkemedels effekt på nimesulid:
Studier *in vitro* har visat att tolbutamid, salicylsyra och valproat kan förskjuta nimesulid från dess bindningsställen. Dessa interaktioner kan eventuellt påverka plasmanivåerna men de har inte uppvisat någon klinisk betydelse.

4.6 Graviditet och amning

Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad under den tredje graviditetstrimestern (se 4.3).

I likhet med andra NSAID rekommenderas inte < läkemedel som innehåller nimesulid> till kvinnor som försöker bli gravida (se 4.4).
På samma sätt som andra NSAID, som är kända för att hämma prostaglandinsyntes, kan nimesulid orsaka förtidig tillslutning av ductus arteriosus, pulmonell hypertension, oliguri, oligoamnios, ökad risk för blödning, uterin inertia och perifert ödem. Enstaka fall av njursvikt hos nyfödda barn till kvinnor som har behandlats med nimesulid under den senare delen av graviditeten har rapporterats.

Dessutom har studier av kanin uppvisat onormal, reproduktiv toxicitet (se 5.3) och tillräckliga data saknas avseende behandling av gravida kvinnor med <läkemedel som innehåller nimesulid>. Den

potentiella risken för människan är därför okänd och förskrivning av läkemedlet under graviditetens två första trimestrar rekommenderas inte.

Amning:
Eftersom det inte är känt huruvida nimesulid utsöndras i modersmjölk är <läkemedel som innehåller nimesulid> kontraindicerade vid amning (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av <nimesulidets> effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter, som upplever yrsel, vertigo eller sömnighet när de tar <läkemedel som innehåller nimesulid>, skall dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande förteckning över biverkningar är baserad på kontrollerade kliniska prövningar* (med ca 7 800 patienter) och på undersökningar utförda när marknadsföring hade inletts. En biverkning klassificeras som mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1,000, <1/100), sällsynt (>1/10,000, <1/1,000) eller mycket sällsynt (<1/10,000) inklusive enskilda rapporter.

Blodet	Sällsynt	Anemi* Eosinofili*
	Mycket sällsynt	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
Immunsystemet	Sällsynt	Överkänslighet*
	Mycket sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hyperkalemi*
Psykiska störningar	Sällsynt	Ångest* Nervositet* Mardrömmar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig	Yrsel*
	Mycket sällsynt	Huvudvärk Sömnighet Encefalopati (Reyes syndrom)
Ögon	Sällsynt	Suddig syn*
	Mycket sällsynt	Synstörning
Öron och balansorgan	Mycket sällsynt	Vertigo
Hjärtat	Sällsynt	Takykardi*

Blodkärl	Mindre vanlig	Hypertension*
	Sällsynt	Hemorragi* Fluktuerande blodtryck* Blodvallningar*
Andningsvägar	Mindre vanlig	Dyspné*
	Mycket sällsynt	Astma Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanlig	Diarré* Illamående* Kräkningar*
	Mindre vanlig	Konstipation* Flatulens* Gastrit*

	Mycket sällsynt	Buksmärta Dyspepsi Stomatit Melaena Gastrointestinal blödning Sår på tolvfingertarmen och genombrott Magsår och genombrott
Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4.”Varningar och försiktighetsmått”)	Mycket sällsynt	Hepatit Fulminant hepatit (inklusive dödsfall) Gulsot Cholestas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Pruritus* Hudutslag* Ökad svettning*
	Sällsynt	Erytem* Dermatit*
	Mycket sällsynt	Urticaria Angioneurotiskt ödem Ansiktsödem Erythema multiforme Stevens Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Sällsynt	Dysuri* Hematuri* Urinretention*
	Mycket sällsynt	Njursvikt Oliguri Interstitiell nefrit
Allmänna symptom	Mindre vanlig	Ödem*
	Sällsynt	Olustkänsla* Asteni*
	Mycket sällsynt	Hypotermi
Undersökningar	Vanlig	Ökat antal leverenzymer*

*frekvens baserad på klinisk prövning

4.9 Överdosering

Symptomen vid överdosering av en NSAID är vanligen begränsade till letargi, sömnighet, illamående, kräkningar och epigastrisk smärta och de är i allmänhet reversibla vid stödbehandling. Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertension, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan inträffa men är sällsynta. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter intag av behandlingsdosen NSAID och kan förekomma efter överdosering.
Patienter bör undergå symptomatisk och stödjande behandling efter överdosering med NSAID. Det finns inga specifika antidoter. Man vet inte om nimesulid kan ledas bort med hjälp av hemodialys. Det är emellertid osannolikt att dialys skulle vara effektiv vid överdosering med tanke på nimesulidets höga proteinbindning (upp till 97,5%) i plasma. Emes och/eller aktiverat kol (60 till 100 g för vuxna) och/eller osmotisk laxering kan vara indicerat för patienter, som kan behandlas inom 4 timmar efter intag och som uppvisar symptom, samt efter stor överdosering. Forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys eller hemoperfusion har eventuellt ingen effekt på grund av den höga proteinbindningen. Njur- och leverfunktion bör hållas under uppsyn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:
ATC-kod: M01AX17

Nimesulid är ett inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ med smärtstillande och febernedsättande egenskaper som har hämmande effekt på prostaglandinsyntesen utlöst av enzymet cyklooxygenas.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Nimesulid absorberas väl vid oral användning. Efter en enda dos på 100mg nimesulid uppnås hos vuxna maximal plasmanivå på 3-4 mg/L efter 2-3 timmar. AUC = 20-35 mg h/L. Ingen statistiskt signifikant skillnad har iakttagits mellan dessa värden och de som observeras efter en dos på 100mg given två gånger om dagen i 7 dagar.

Efter engångsdoser har man funnit att påsar om 400mg nimesulid-β-cyklodextrin var bioekvivalenta med påsar om 100mg <läkemedel som innehåller nimesulid> med avseende på AUC och Cmax-parametrar. Dessutom var $T_{½}$ nästa indentisk för de två formuleringarna, medan Tmax var ca 1,5 och 2,5 timmar för påsar med nimesulid-β-cyklodextrin respektive påsar med < läkemedel som innehåller nimesulid>. Detta påvisar en snabbare absorption av nimesulid-β-cyklodextrin.

Upp till 97,5% binds till plasmaproteiner.

Nimesulid metaboliseras i stor utsträckning i levern längs flera banor inklusive cytokroma P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Man kan därför tänka sig en potentiell interaktion i fall av kombinerad administrering av läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 (se 4.5). Den främsta metaboliten är parahydroxiderivatet som också är farmakologiskt aktivt. Fördröjningstiden innan denna metabolit visar sig i cirkulationen är kort (ca 0,8 timme) men dess formationskonstant är inte hög utan är väsentligt lägre än absorptionskonstanten hos nimesulid. Hydroxinimesulid är den enda metaboliten som finns i plasma och den är nästan helt konjugerad. $T_{½}$ är mellan 3,2 och 6 timmar.

Nimesulid utsöndras huvudsakligen i urin (ca 50% av den tillförda dosen).
Endast 1-3% utsöndras som oförändrad sammansättning. Hydroxinimesulid, den främsta metaboliten förekommer endast som glukuronat. Ca 29% av dosen utsöndras efter metabolisering i feces.

Nimesulidets kinetiska profil förblev oförändrad hos äldre patienter efter akuta och upprepade doser.

 ©EMEA 2004

Vid en akut försöksstudie med patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) och friska försökspersoner, var inte de maximala plasmanivåerna av nimesulid och dess huvudsakliga metabolit högre än hos de friska personerna. AUC och t1/2 beta var 50% högre men alltid inom det kinetiska värdeområdet som observeras med nimesulid hos friska personer. Upprepad administrering ledde inte till ackumulering.
Nimesulid är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inga särskilda risker för människan baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet.
Vid toxicitetsstudier med upprepad dos uppvisade nimesulid gastrointestinal, renal och hepatisk toxicitet.
I studier av reproduktionseffekter observerades embryotoxiska och teratogena effekter (skelettmissbildningar, dilatation av hjärnventriklar) hos kanin men inte hos råtta, vid doser som inte var toxiska för modern. Hos råtta iakttogs ökad mortalitet bland avkomman under den neonatala perioden och nimesulid uppvisade även biverkningar på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

 ©EMEA 2004

PRODUKTRESUMÉ

NIMESULID 100MG ELLER 200MG SUPPOSITORIER

 ©EMEA 2004

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 100mg eller 200mg nimesulid.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium: <Företagsspecifikt>.gulaktigt suppositorium med jämn yta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut smärta.
Symptomatisk behandling av smärtsam artros.
Primär dysmenorré.

4.2 Dosering och administreringssätt

<Läkemedel som innehåller nimesulid> skall användas under kortast möjliga period beroende på den kliniska situationen.

Vuxna:
100mg eller 200mg nimesulid suppositorier: 200mg två gånger per dygn

Äldre: Det är inte nödvändigt att minska den dagliga dosen för äldre patienter (se 5.2).

Barn (< 12 år): <Läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerade för dessa patienter (se även 4.3).

Ungdom (från 12 till 18 år): På basis av den kinetiska profilen hos vuxna och nimesulidets farmokokinetiska egenskaper krävs ingen dosjustering för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion: På farmakokinetisk basis krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 30-80 ml/min) medan <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerade i fall av svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30ml/min) (se 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot nimesulid eller mot något av produkternas hjälpämnen.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, rinit, urticaria) mot acetylsalicylsyra eller annat inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ i anamnes.
Hepatotoxiska reaktioner mot nimesulid i anamnes.

 ©EMEA 2004

Aktivt magsår eller sår i tolvfingertarmen, återkommande sår eller gastrointestinal blödning i anamnes, cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning eller blödningssjukdom.
Svåra koaguleringsbesvär.
Svår hjärtsvikt.
Svårt nedsatt njurfunktion.
Nedsatt leverfunktion.
Barn under12 år.
Tredje trimestern vid graviditet samt amning (se 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Risken för biverkningar kan reduceras genom att <läkemedel som innehåller nimesulid> används under kortast möjliga period.
Behandlingen skall utsättas om ingen positiv effekt observeras.

I sällsynta fall har <läkemedel som innehåller nimesulid> rapporterats vara förknippade med svåra leverreaktioner inklusive mycket sällsynta dödsfall (se även 4.8). Behandlingen skall därför utsättas för patienter som uppvisar symptom på leverskada (t.ex. anorexi, illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, mörk urin) vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> och för patienter med onormala leverfunktionsvärden. Dessa patienter skall inte behandlas med nimesulid på nytt.
Leverskada, som i de flesta fall var reversibel, har rapporterats efter kort exponering för läkemedlet.
Samtidig administrering av kända hepatotoxiska läkemedel och missbruk av alkohol måste undvikas under behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> eftersom detta kan öka risken för leverreaktioner.
Vid behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> skall man råda patienterna att avstå från andra smärtstillande medel. Samtidig användning av olika NSAID rekommenderas inte.

Gastrointestinal blödning eller sårbildning/perforation kan inträffa när som helst vid behandlingen med eller utan varnande symptom samt vid anamnes med gastrointestinal sjukdom. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår skall nimesulid utsättas. Nimesulid skall användas med försiktighet till patienter med gastrointestinala besvär, inklusive tidigare peptisk sårbildning, tidigare gastrointestinal hemorragi, ulcerös colit eller Crohns sjukdom.

För patienter med nedsatt njur- eller hjärtfunktion krävs försiktighet eftersom behandling med <läkemedel som innehåller nimesulid> kan leda till försämring av njurfunktionen. I fall av försämring skall behandlingen utsättas (se även 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Äldre patienter är särskilt mottagliga för biverkningarna av NSAID inklusive gastrointestinal hemorragi och perforation samt nedsatt njur-, hjärt- och leverfunktion. Lämplig, klinisk övervakning rekommenderas därför.

Nimesulid kan störa blodplättsfunktionen och skall därför ges med försiktighet till patienter med blödningsanlag (se även 4.3) och är inget ersättningsmedel för acetylsalicylsyra som kardiovaskulärt profylaktikum.

NSAID kan maskera feber orsakad av en underliggande bakterieinfektion.

Eftersom användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> kan ha negativ inverkan på kvinnans fertilitet rekommenderas de inte för kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår undersökning på grund av infertilitet skall utsättande av behandlingen med <läkemedel som innehåller nimesulid> övervägas (se 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Patienter som tar warfarin eller liknande antikoagulans eller acetylsalicylsyra har en ökad risk för blödningskomplikationer när de behandlas med <läkemedel som innehåller nimesulid>. Denna

kombination rekommenderas därför inte (se även 4.4.) och är kontraindicerad för patienter med svåra koaguleringsbesvär (se även 4.3). Om kombinationen inte kan undvikas skall antikoagulansaktiviteten hållas under noggrann uppsyn.

Farmakodynamiska/farmakokinetiska interaktioner med diuretika
Hos friska personer reducerar nimesulid tillfälligt effekten av furosemid på natrium- utsöndringen och, i mindre utsträckning, effekten på kaliumutsöndringen och minskar därmed det diuretiska svaret. Samtidig administrering av nimesulid och furosemid leder till en minskning (på ca 20%) av AUC och den kumulativa exkretionen av furosemid utan att påverka dess renala clearance.
Samtidig användning av furosemid och <läkemedel som innehåller nimesulid> kräver försiktighet vid behandling av mottagliga njur- och hjärtpatienter vilket beskrivs i avsnitt 4.4.

Farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel:
Inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid natur har rapporterats minska litium-clearance vilket leder till förhöjda plasmanivåer och litiumtoxicitet. Om ett <läkemedel som innehåller nimesulid> förskrivs till en patient som behandlas med litium skall litiumnivåerna hållas under noggrann uppsyn.

Potentiella farmakokinetiska interaktioner med glibenklamid, teofyllin, warfarin, digoxin, cimetidin och ett antacidum (dvs. en kombination av aluminium och magnesiumhydroxid) har också studerats *in vivo*. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades.

Nimesulid hämmar enzymet CYP2C9. Plasmakoncentrationer av läkemedel som utgör substrat av detta enzym kan öka när <läkemedel som innehåller nimesulid> används samtidigt.

Försiktighet måste iakttas om nimesulid används mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat eftersom metotrexatnivån i serum då kan stiga och toxiciteten hos detta läkemedel öka. Hämmare av prostaglandinsyntetas såsom nimesulid kan öka nefrotoxiciteten hos cyklosporiner genom sin effekt på renala prostaglandiner.

Andra läkemedels effekt på nimesulid:
Studier *in vitro* har visat att tolbutamid, salicylsyra och valproat kan förskjuta nimesulid från dess bindningsställen. Dessa interaktioner kan eventuellt påverka plasmanivåerna men de har inte uppvisat någon klinisk betydelse.

4.6 Graviditet och amning

Användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> är kontraindicerad under den tredje graviditetstrimestern (se 4.3).

I likhet med andra NSAID rekommenderas inte < läkemedel som innehåller nimesulid> till kvinnor som försöker bli gravida (se 4.4).

På samma sätt som andra NSAID, som är kända för att hämma prostaglandinsyntes, kan nimesulid orsaka förtidig tillslutning av ductus arteriosus, pulmonell hypertension, oliguri, oligoamnios, ökad risk för blödning, uterin inertia och perifert ödem. Enstaka fall av njursvikt hos nyfödda barn till kvinnor som har behandlats med nimesulid under den senare delen av graviditeten har rapporterats.

Dessutom har studier av kanin uppvisat onormal, reproduktiv toxicitet (se 5.3) och tillräckliga data saknas avseende behandling av gravida kvinnor med <läkemedel som innehåller nimesulid>. Den potentiella risken för människan är därför okänd och förskrivning av läkemedlet under graviditetens två första trimestrar rekommenderas inte.

Amning:
Eftersom det inte är känt huruvida nimesulid utsöndras i modersmjölk är <läkemedel som innehåller nimesulid> kontraindicerade vid amning (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av <nimesulidets> effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter, som upplever yrsel, vertigo eller sömnighet när de tar <läkemedel som innehåller nimesulid>, skall dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande förteckning över biverkningar är baserad på kontrollerade kliniska prövningar* (med ca 7 800 patienter) och på undersökningar utförda när marknadsföring hade inletts. En biverkning klassificeras som mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1,000, <1/100), sällsynt (>1/10,000, <1/1,000) eller mycket sällsynt (<1/10,000) inklusive enskilda rapporter.

Blodet	Sällsynt	Anemi* Eosinofili*
	Mycket sällsynt	Trombocytopeni Pancytopeni Purpura
Immunsystemet	Sällsynt	Överkänslighet*
	Mycket sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hyperkalemi*
Psykiska störningar	Sällsynt	Ångest* Nervositet* Mardrömmar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig	Yrsel*
	Mycket sällsynt	Huvudvärk Sömnighet Encefalopati (Reyes syndrom)
Ögon	Sällsynt	Suddig syn*
	Mycket sällsynt	Synstörning
Öron och balansorgan	Mycket sällsynt	Vertigo
Hjärtat	Sällsynt	Takykardi*
Blodkärl	Mindre vanlig	Hypertension*
	Sällsynt	Hemorragi* Fluktuerande blodtryck* Blodvallningar*
Andningsvägar	Mindre vanlig	Dyspné*
	Mycket sällsynt	Astma Bronkospasm

Magtarmkanalen	Vanlig	Diarré* Illamående* Kräkningar*
	Mindre vanlig	Konstipation* Flatulens* Gastrit*

	Mycket sällsynt	Buksmärta Dyspepsi Stomatit Melaena Gastrointestinal blödning Sår på tolvfingertarmen och genombrott Magsår och genombrott
Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4."Varningar och försiktighetsmått")	Mycket sällsynt	Hepatit Fulminant hepatit (inklusive dödsfall) Gulsot Cholestas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Pruritus* Hudutslag* Ökad svettning*
	Sällsynt	Erytem* Dermatit*
	Mycket sällsynt	Urticaria Angioneurotiskt ödem Ansiktsödem Erythema multiforme Stevens Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Sällsynt	Dysuri* Hematuri* Urinretention*
	Mycket sällsynt	Njursvikt Oliguri Interstitiell nefrit
Allmänna symptom	Mindre vanlig	Ödem*
	Sällsynt	Olustkänsla* Asteni*
	Mycket sällsynt	Hypotermi
Undersökningar	Vanlig	Ökat antal leverenzymer*

*frekvens baserad på klinisk prövning

4.9 Överdosering

Symptomen vid överdosering av en NSAID är vanligen begränsade till letargi, sömnighet, illamående, kräkningar och epigastrisk smärta och de är i allmänhet reversibla vid stödbehandling. Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertension, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan inträffa men är sällsynta. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter intag av behandlingsdosen NSAID och kan förekomma efter överdosering.
Patienter bör undergå symptomatisk och stödjande behandling efter överdosering med NSAID. Det finns inga specifika antidoter. Man vet inte om nimesulid kan ledas bort med hjälp av hemodialys. Det är emellertid osannolikt att dialys skulle vara effektiv vid överdosering med tanke på nimesulidets höga proteinbindning (upp till 97,5%) i plasma. Emes och/eller aktiverat kol (60 till 100 g för vuxna) och/eller osmotisk laxering kan vara indicerad för patienter, som kan behandlas inom 4 timmar efter intag och som uppvisar symptom och efter stor överdosering. Forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys eller hemoperfusion har eventuellt ingen effekt på grund av den höga proteinbindningen. Njur- och leverfunktion bör hållas under uppsyn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:
ATC-kod: M01AX17

Nimesulid är ett inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ med smärtstillande och febernedsättande egenskaper som har hämmande effekt på prostaglandinsyntesen utlöst av enzymet cyklooxygenas.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter administrering av ett suppositorium med 200mg <nimesulid> uppnås maximal plasmanivå på 2 mg/L efter 4 timmar och genomsnittlig AUC är 27mg h/L. Motsvarande värden vid steady-state är Cmax ca 3mg/L, Tmax 4 timmar och AUC 25mg h/L. Dessutom har man funnit att suppositorier med 200mg <nimesulid> är bioekvivalenta med <nimesulid> tabletter på 100mg trots längre Tmax och minskad Cmax.

Upp till 97,5% binds till plasmaproteiner.

Nimesulid metaboliseras i stor utsträckning i levern längs flera banor inklusive cytokroma P450 (CYP) 2C9 isoenzymer. Man kan därför tänka sig en potentiell interaktion i fall av kombinerad administrering av läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 (se 4.5). Den främsta metaboliten är parahydroxiderivatet som också är farmakologiskt aktivt. Fördröjningstiden innan denna metabolit visar sig i cirkulationen är kort (ca 0,8 timme) men dess formationskonstant är inte hög utan är väsentligt lägre än absorptionskonstanten hos nimesulid. Hydroxinimesulid är den enda metaboliten som finns i plasma och den är nästan helt konjugerad. $T_{½}$ är mellan 3,2 och 6 timmar.

Nimesulid utsöndras huvudsakligen i urin (ca 50% av den tillförda dosen).
Endast 1-3% utsöndras som oförändrad sammansättning. Hydroxinimesulid, den främsta metaboliten förekommer endast som glukuronat. Ca 29% av dosen utsöndras efter metabolisering i feces.

Nimesulidets kinetiska profil förblev oförändrad hos äldre patienter efter akuta och upprepade doser.

Vid en akut försöksstudie med patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) och friska försökspersoner, var inte de maximala plasmanivåerna av nimesulid och dess huvudsakliga metabolit högre än hos de friska personerna. AUC och t1/2 beta var 50% högre men alltid inom det kinetiska värdeområdet som observeras med nimesulid hos friska personer. Upprepad administrering ledde inte till ackumulering.
Nimesulid är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inga särskilda risker för människan baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet.
Vid toxicitetsstudier med upprepad dos uppvisade nimesulid gastrointestinal, renal och hepatisk toxicitet.
I studier av reproduktionseffekter observerades embryotoxiska och teratogena effekter (skelettmissbildningar, dilatation av hjärnventriklar) hos kanin men inte hos råtta, vid doser som inte var toxiska för modern. Hos råtta iakttogs ökad mortalitet bland avkomman under den neonatala perioden och nimesulid uppvisade även biverkningar på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

 ©EMEA 2004

PRODUKTRESUMÉ

NIMESULID 3% GEL/ KRÄM

 ©EMEA 2004

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nimesulid 3% gel/ kräm innehåller 3% nimesulid v/v (1g gel/ kräm innehåller 30mg nimesulid).

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel: <Företagsspecifikt>
Kräm: O<Företagsspecifikt>
paliserande, ljust gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk lindring av smärta i samband med stukning och akut traumatisk tendinit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna: Nimesulid 3% gel/ kräm (normalt 3g vilket motsvarar en strimla gel om 6-7 cm) skall appliceras tunt på det drabbade området 2-3 gånger dagligen och masseras in i huden tills det absorberas helt.
Behandlingstid: 7-15 dagar.
Barn under 12 år: Nimesulid 3% gel/ kräm har inte studerats hos barn. Säkerhet och effektivitet har därför inte säkerställts och produkten skall inte användas för barn (se även 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot nimesulid eller mot något av gelens/ts/ krämens hjälpämnen.
Användning till patienter hos vilka acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntes har framkallat allergiska reaktioner såsom rinit, urticaria eller bronkospasm.
Användning på skadad eller öppen hud eller i närheten av lokal infektion.
Samtidig användning med andra lokala krämer.
Användning till barn under12 år.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Nimesulid 3% gel/ kräm skall inte appliceras på hudsår och öppna skador.
Nimesulid 3% gel/ kräm får inte komma i kontakt med ögon eller slemhinnor. Tvätta omedelbart med vatten vid fall av oavsiktlig kontakt.
Produkten får aldrig förtäras. Tvätta händerna efter applicering.
Nimesulid 3% gel/ kräm skall inte användas tillsammans med slutna förband.
Nimesulid 3% gel/ kräm rekommenderas inte för användning till barn under 12 år (se 4.3).
Biverkningar kan reduceras genom användning av minsta effektiva dos under kortast möjliga period.

Patienter med gastrointestinal blödning, aktivt eller peptiskt magsår, svårt nedsatt njur- eller leverfunktion, svåra koaguleringsbesvär eller svår/ej kontrollerad hjärtsvikt skall behandlas med försiktighet.

 ©EMEA 2004

Eftersom Nimesulid 3% gel/ kräm inte har studerats med avseende på överkänsliga personer skall särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra NSAID. Möjligheten att en patient utvecklar överkänslighet under behandlingens gång kan inte uteslutas. Vid behandling med andra lokala NSAID kan en känsla av hetta och i sällsynta fall fotodermatit uppstå. Särskild försiktighet måste därför iakttas även vid behandling med Nimesulid 3% gel/ kräm. Patienter bör varnas för exponering för direkt solljus och solarieljus för att minska risken för ljuskänslighet.

Om symptomen kvarstår eller tillståndet förvärras skall patienten uppsöka läkare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan Nimesulid 3% gel/ kräm och andra läkemedel är kända eller kan förväntas vid lokal applicering.

4.6 Graviditet och amning

Uppgifter saknas avseende lokal användning av <läkemedel som innehåller nimesulid> till gravida och ammande kvinnor. Nimesulid 3% gel/ kräm skall därför inte användas under graviditet och amningstid såvida inte detta är klart nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av produktens effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande förteckning över biverkningar är baserad på rapporter från kliniska prövningar med ett begränsat antal patienter där lindriga, lokala reaktioner inträffade. En biverkning klassificeras som mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1,000, <1/100), sällsynt (>1/10,000, <1/1,000) eller mycket sällsynt (<1/10,000) inklusive enskilda rapporter.

Hud och subkutan vävnad (se även 4.4)	Vanlig	Klåda Erytem

4.9 Överdosering

Förgiftning med nimesulid efter lokal applicering av Nimesulid 3% gel/ kräm är inte att förvänta i synnerhet som de högsta plasmanivåerna efter applicering av Nimesulid 3% gel/ kräm ligger långt under värdena som uppnås vid systemisk administrering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: M02AA
Inflammationshämmande läkemedel av icke-steroid typ (NSAID) för lokal användning.
Nimesulid hämmar prostaglandinsyntesen utlöst av enzymet cyklooxygenas.

Cyklooxygenas producerar prostaglandiner av vilka vissa bidrar till uppkomst och underhåll av inflammation.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

När Nimesulid 3% gel/ kräm appliceras lokalt är nimesulidkoncentrationen i plasma mycket låg i jämförelse med värdena vid oralt intag. Vid en engångsapplicering av 200mg nimesulid i gelform observerades den högsta plasmanivån på 9,77 ng/ml efter 24 timmar. Inga spår efter den huvudsakliga metaboliten 4-hydroxi-nimesulid upptäcktes. Vid steady-state (dag 8) var plasmakoncentrationerna högre (37,25 ± 13,25 ng/ml) men nästan 100 gånger lägre än uppmätta värden vid upprepad oral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lokal tolerans och eventuell irritation och sensibilisering orsakad av Nimesulid 3% gel har testats med flera kända djurmodeller. Resultaten på studierna visar att Nimesulid 3% gel tolereras väl.

Prekliniska uppgifter om systemiskt administrerat nimesulid visar inga särskilda risker för människan baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet. Vid toxicitetsstudier med upprepad dos uppvisade nimesulid gastrointestinal, renal och hepatisk toxicitet. I studier av reproduktionseffekter observerades embryotoxiska och teratogena effekter (skelettmissbildningar, dilatation av hjärnventriklar) hos kanin men inte hos råtta, vid doser som inte var toxiska för modern. Hos råtta iakttogs ökad mortalitet bland avkomman under den neonatala perioden och nimesulid uppvisade även biverkningar på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

 ©EMEA 2004