KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NİMES COMBO 100 mg/8 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Nimesulid	100.0 mg
Tiyokolşikosid	8.0 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	151.2 mg
Sodyum nişasta glikolat	35.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar
NİMES COMBO, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinlerde önerilen doz günde 2 defa 1 tablet (100 mg nimesulid/8 mg tiyokolşikosid)'dir.
Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.
Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.
İstenmeyen etkilerin ortaya çıkmasını azaltmak için nimesulid, etkili olan en düşük dozda ve en kısa süre boyunca kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:
Tabletler yemeklerden sonra bir miktar su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkinliği incelenmemiştir. İleri derecede böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
NİMES COMBO güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
NİMES COMBO'nun içeriğindeki tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİMES COMBO, nimesulide, tiyokolşikoside veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda,

- Geçmişinde asetilsalisilik asit veya diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlara (NSAİİ) karşı hipersensitivite reaksiyonu (örneğin bronkospazm, rinit,ürtiker gibi) olan hastalarda,
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Nimesulide karşı hepatotoksik reaksiyon hikayesi olan hastalarda,
- Hepatotoksik potansiyeli olan ilaçlarla eş zamanlı kullanımı,
- Alkol ve ilaç bağımlılığı olanlarda,
- Aktif gastrik veya duodenal ülser, nüks eden ülser hikayesi olan hastalar veya gastrointestinal (GI) kanaması olanlarda, serebrovasküler kanama veya diğer aktif kanamalar ya da kanama düzensizlikleri olanlarda,
- Şiddetli koagulasyon bozukluğu olanlarda,
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda,
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Ateş ve/veya grip benzeri belirtisi olan hastalarda,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Gebelik ve laktasyon süresince,
- Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi durumlarında perioperatif ağrı tedavisinde,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nimesulid:

Kardiyovasküler (KV) trombotik etkiler:
Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif nonsteroid antiinflamatuvarlarla, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. Nimesulid ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi kardiyovasküler toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)
Eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve nimesulidin eşzamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini artırmaktadır.

Yapılan iki büyük kontrollü klinik araştırma sonucuna göre, koroner arter bypass greft uygulamasını takiben 10-14 gün arasında ağrı tedavisi için bir COX-2 selektif nonsteroid antiinflamatuvar kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:
Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, nimesulid de hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin

artmasına neden olabilir. Nimesulid de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nimesulid tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
NSAİİ alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, nimesulid sıvı retansiyonu, hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler - Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:
NSAİİ'lar uygulanan hastalarda, semptomları olsun veya olmasın herhangi bir zamanda mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ toksisite meydana gelebilir.

NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lar nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarınsa yaklaşık %2 ila %4'u arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ne var ki, kısa sureli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'lar, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanaması, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır.

Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak, yapılan farmakoepidemiyolojik çalışmalarda, Gİ kanama riskini artırabilecek aşağıdakiler gibi çok sayıda başka birlikte tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'larla tedavinin uzaması, sigara içmek, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması.
Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi yaparken özellikle dikkatli olmak gerekir. Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'lar içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Renal etkiler:
NSAİİ'ın uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi, nimesulidin uzun süreli uygulanması renal papiller nekroz ve renal medullada diğer değişikliklere yol açmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda ikinci bir renal toksisite şekli görülmüştür. Bu hastalarda bir NSAİİ'ın uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında açık renal dekompansasyonu tetikleyebilecek doza bağımlı bir düşmeye neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanların yanısıra diüretik veya ADE inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesinden sonra, genelde tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda nimesulid tedavisi önerilmez. Ancak, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçla tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi, nimesulide önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Aspirin triadı olan hastalara nimesulid verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nazal polipli ya da polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİİ'ları aldıktan sonra şiddetli ve potansiyel olarak fatal olabilen bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar. Anaflaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Deri etkileri:
Nimesulid dahil NSAİİ'ın kullanımına ilişkin çok seyrek olarak, bazıları ölümcül olmak üzere, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde nimesulid kullanımı durdurulmalıdır.

Hematolojik etkiler:
Nimesulid de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Nimesulid de dahil olmak üzere NSAİİ'lar ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'ların bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Nimesulid genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar nimesulid kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Hepatik etkiler:
Nimesulid de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'lar ile yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst limitinin yaklaşık üç veya daha fazla katında) bildirilmiştir. Ayrıca, bazıları ölümle sonuçlanmak üzere sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, nimesulid tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.)

meydana gelmesi halinde, NİMES COMBO tedavisi kesilmelidir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

İlacın karaciğer toksisitesi göz önüne alınarak, risk/yarar oranı her hasta için bireysel olarak değerlendirildikten sonra, nimesulid tedavisine başlanmalıdır.

Önceden var olan astım:
Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'lar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar nimesulid kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer:
Nimesulid ile tedavi sırasında, hastalar diğer analjezikleri kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır. Farklı NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir.

İlaç kullanımı sürecinde ateş ve/veya grip benzeri bulgular gelişirse ilacın kesilmesi uygundur.

Nimesulid, kullanımı kadınlarda doğurganlığa zarar verebilir ve gebe kalmayı deneyen kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya infertilite araştırmasında olan kadınlarda nimesulidin kesilmesi düşünülmelidir.

Mümkün olan en kısa süre boyunca nimesulid kullanılmasıyla yan etkilerin riski azaltılabilir. İyileşme görülmemesi halinde tedavi kesilmelidir.

İstenmeyen etkilerin ortaya çıkışını azaltmak için nimesulid etkili olan en düşük dozda ve en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. İyileşme görülmemesi halinde tedavi kesilmelidir.

<u>Tiyokolşikosid:</u>

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidiye (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Tiyokolşikosid ile pazarlama sonrası karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer hasarı belirti ve semptomları ortaya çıkarsa hastalara tedaviyi bırakmaları ve doktorlarıyla iletişim kurmaları önerilmelidir. (bkz. Bölüm 4.8)

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid, özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir.

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

NİMES COMBO tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nimesulid:

Farmakodinamik etkileşimler:
Varfarin, benzer antikoagülan ajanlar veya asetilsalisilik asit kullanan hastaların nimesulid kullanmaları halinde kanama komplikasyonlarının riskinde artış görülmektedir. Dolayısıyla bu kombinasyon tavsiye edilmemektedir ve ciddi koagülasyon bozuklukları görülen hastalarda kontrendikedir. Bu kombinasyondan kaçınılamaması halinde antikoagülan aktivite yakından gözlenmelidir.

Diüretikler ile farmakodinamik/farmakokinetik etkileşimler:
Sağlıklı deneklerde nimesulid geçici olarak furosemid ve tiyazidlerin sodyum atılımındaki etkisini, daha düşük olarak da potasyum atılımındaki etkisini düşürür ve diüretiğe yanıtı azalır. Nimesulid ve furosemidin birlikte kullanılması, renal klerensini etkilemeksizin, furosemidin EAA oranının (yaklaşık % 20) ve kümülatif furosemid atılımının azalmasına yol açar.

Nimesulid diüretiklerin etkisini antagonize edebilir ve özellikle de furosemid ile indüklenen plazma renin aktivitesinin yükselmesini bloke edebilir. Sağlıklı deneklerde nimesulid geçici olarak furosemidin sodyum atılımındaki etkisini, daha düşük olarak da potasyum atılımındaki etkisini düşürür ve diüretiğe yanıtı azaltır. Bu sebeple, furosemid ve nimesulidin birlikte kullanımı, duyarlı olan böbrek veya kalp hastalarında kullanımda dikkat gerektirir.

Diğer ilaçlar ile farmakokinetik etkileşimler:
NSAİİ'lerin lityumun klerensini düşürerek plazma seviyesini ve lityum toksisitesini arttırdıkları bildirilmiştir. Nimesulid lityum tedavisi gören bir hastaya veriliyorsa, hastanın lityum seviyeleri dikkatle gözlemlenmelidir.

Ayrıca glibenklamid, teofilin, varfarin, digoksin, simetidin ve antasit preparatlarla (örn.; bir aluminyum ve magnezyum hidroksit kombinasyonu), potansiyel farmakokinetik etkileşimleri in vivo olarak incelenmiştir. Klinik olarak önemli bir etkileşim gözlenmemiştir.

Nimesulid CYP2C9'u inhibe eder. Bu enzimin substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonları beraberinde nimesulid kullanıldığında yükselebilir.

Nimesulidin metotreksat tedavisinden 24 saat geçmeden önce veya sonra kullanılması dikkat gerektirmektedir çünkü metotreksatın serum seviyesi yükselebilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisitesi artabilir.

Hepatik reaksiyon riskini arttıracağından hepatotoksik ilaçlarla ya da alkolle beraber uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Renal prostaglandinler üzerindeki etkileri nedeniyle nimesulid gibi prostaglandin sentetaz inhibitörleri, siklosporin nefrotoksisitesini artırabilir.

ADE-inhibitörleri:
Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Diğer ilaçların nimesulid üzerindeki etkileri:
İnvitro çalışmalar nimesulidin tolbutamid, salisilik asit ve valproik asit tarafından bağlanma bölgelerinden kovulduğunu göstermiştir. Ancak plazma seviyeleri üzerinde oluşabilecek muhtemel etkilere rağmen bu etkileşimler klinik bir önem sergilememiştir.

Karaciğer anormallikleri olan hastalarda, nimesulid özellikle başka potansiyel hepatotoksik ilaçlarla kombine olarak uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır.

Tiyokolşikosid:

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, Tiyokolşikosid, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenil butazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbituratlar ve süksinil kolin ile, başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosid'in kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X
NİMES COMBO, içeriğindeki tiyokolşikosidden dolayı gebelik döneminde kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür. Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, nimesulid/tiyokolşikosid gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda

kontrendikedir. Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi ductus arteriosus'un erken kapanmasına, pulmoner hipertansiyona, oligüri, oligomnion, kanama artışı, uterin inersia ve periferal ödeme neden olabilir. Annesi hamile iken nimesulid kullanan yeni doğanlarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi
Nimesulid'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Tiyokolşikosid ise anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle, emzirme döneminde NİMES COMBO kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Nimesulidin insanlarda üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda nimesulidin fertiliteyi etkileyecek advers etkiler meydana getirdiği saptanmıştır.

Nimesulid, kullanımı kadınlarda doğurganlığa zarar verebilir ve gebe kalmayı deneyen kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya infertilite araştırmasında olan kadınlarda nimesulidin kesilmesi düşünülmelidir.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda- hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir.
Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Nimesulid ve tiyokolşikosidin araba kullanma veya makine kullanma üzerindeki etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Ancak ürünün kullanımı ile sersemlik, baş dönmesi veya uyku hali yaşayan hastaların araba veya makine kullanmaktan kaçınması gerekir.

4.8. İstenmeyen Etkiler
İstenmeyen etkilerin organ ve sistemlere göre sıklık gruplaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>Nimesulid kullanan hastalarda görülen yan etkiler:</u>

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Anemi, eozinofili
Çok seyrek: Trombositopeni, pansitopeni, purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek : Aşırı duyarlılık
Çok seyrek : Anaflaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Endişe, sinirlilik, kabus görme

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Sersemlik hali
Çok seyrek: Baş ağrısı, uyku hali, ensefalopati (Reye Sendromu)

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme
Çok seyrek: Görme rahatsızlıkları

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Çok seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipertansiyon
Seyrek: Kanama, kan basıncında dalgalanma, kızarmalar

Solunum yolları bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne
Çok seyrek: Astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: İshal, bulantı, kusma
Yaygın olmayan: Kabızlık, gaz, gastrit
Çok seyrek: Abdominal ağrı, dispepsi, stomatit, melena, gastrointestinal kanama, duodenal ülser ve perforasyon, gastrik ülser ve perforasyon

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Hepatit, fulminan hepatit (ölümcül vakalar dahil olmak üzere), sarılık, kolestaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, terleme artışı
Seyrek: Eritem ve dermatit
Çok seyrek: Ürtiker, anjionörotik ödem, yüz ödemi, eritema multiform, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Dizüri, hematüri, üriner retansiyon
Çok seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Ödem
Seyrek: Keyifsizlik, bitkinlik
Çok seyrek: Hipotermi
Yaygın : Hepatik enzimlerde artış

Tiyokolşikosid kullanan hastalarda görülen yan etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı
Seyrek: Ürtiker
Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem ve anaflaktik şoku içeren anaflaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Somnolans
Seyrek: Ajitasyon ve geçici bilinç bulanıklaşması
Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyovasküler sistem hastalıkları
Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji
Yaygın olmayan: Bulantı, kusma
Seyrek: Mide yanması

Hepatobilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sitolitik kolestatik hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve subkütan doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Akut NSAİİ doz aşımının semptomları genellikle destekleyici bakımla geri dönüşümlü olan uyuşukluk, uyku hali, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı ile sınırlıdır. Gastrointestinal kanama gerçekleşebilir. Nadir görülmekle birlikte hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum bozukluğu ve koma ortaya çıkabilir. NSAİİ'lerin terapötik alımıyla anafilaktoid reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir ve bu, doz aşımını takiben de ortaya çıkabilir.
Hastalar NSAİİ doz aşımını takiben semptomatik ve destekleyici bakıma alınmalıdır. Belli bir antidotu yoktur. Nimesulidin hemodiyalizle temizlendiğine dair bilgi yoktur, ancak yüksek plazma protein bağlanma değeri (% 97.5'e kadar) temel alınırsa, diyalizin doz aşımı durumlarında yararlı olması muhtemel değildir. Alınmasından itibaren 4 saat içinde semptomlar görülen hastalarda veya yüksek doz aşımını takiben görülen hastalarda kusturma ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 – 100 g arası) ve/veya ozmotik katartik endike olabilir. Yüksek protein bağlanma özelliğine bağlı olarak zorlu diürez, idrarın alkalileştirilmesi, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon yararlı olmayabilir. Renal ve hepatik fonksiyonlar gözlenmelidir.

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer santral etkili kas gevşeticiler
ATC Kodu: M03BX55

NİMES COMBO, antiinflamatuvar ve analjezik etki gösteren nonsteroidal bir antiinflamatuvar ilaç olan nimesulid ile kas gevşetici etkinliğe sahip tiyokolşikosid içerir.

Nimesulid prostaglandin sentez enzimi siklo-oksijenezi inhibe eden analjezik, antipiretik özelliği olan NSAİİ'dir.

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro ortamda* yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABAerjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABAerjik reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır.

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo* olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.
Ayrıca, elektroensefalografik çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Nimesulid:

Genel özellikler
Emilim:
Nimesulid oral alımdan sonra hızla emilir. Yetişkinlerde 100 mg'lık tek dozun alımından 2-3 saat sonra 3-4 mg/l'lik maksimum plazma seviyesine ulaşır, eğri altındaki alan (EAA) 20-35 mg h/l. Nimesulid 7 gün süreyle önerilen terapötik doz olan günde 2 kez 100 mg verildiğinde bu parametrelerde anlamlı bir istatistiksel değişiklik olmamıştır.

Dağılım:
Nimesulid plazma proteinlerine % 97.5 oranda bağlanır.

Biyotransformasyon:
Nimesulid karaciğerde sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenzimleri de dahil olmak üzere birçok yol ile geniş ölçüde metabolize edilir. Dolayısıyla, CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte alınması halinde etkileşim potansiyeli mevcuttur. Ana metabolit yine farmakolojik olarak aktif olan para-hidroksi türevidir. Bu metabolit dolaşımda kısa sürede belirir (yaklaşık 0.8 saat), ancak oluşum sabiti yüksek değildir ve nimesulidin emilim

sabitinden daha düşüktür. Hidroksinimesulid plazmada bulunan tek metabolittir ve neredeyse tamamen konjuge halde bulunur. Yarı ömrü 3.2 ile 6 saat arasındadır.

Eliminasyon:
Nimesulid başlıca idrarla atılır (uygulanan dozun yaklaşık %50'si). Sadece % 1-3'ü değişmemiş olarak atılır. Ana metabolit, hidroksinimesulid, yalnızca glukuronat olarak bulunur. Dozun yaklaşık % 29'u metabolize edildikten sonra feçes ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar: (≥65 yaş)
Yaşlılarda akut ve tekrarlanan dozlardan sonra nimesulidin kinetik profili değişmemiştir.

Böbrek yetmezliği :
Sağlıklı gönüllülerde hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastaların (kreatinin klerensi 30-80 ml/dak.)karşılaştırıldığı bir akut deneysel çalışmada, nimesulidin doruk plazma seviyeleri ve ana metabolitleri sağlıklı gönüllülerden yüksek çıkmamıştır. EAA ve $t_{½}$ beta %50 yüksek çıkmıştır, ancak her zaman sağlıklı gönüllülerde ölçülen kinetik değerlerinin aralığında kalmıştır.

Tekrarlanan uygulamalarda birikim gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Nimesulid karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Tiyokolşikosid:

Genel özellikler
Emilim:
Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955 . Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/ml ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saat/mL (3 saate kadar) – 39,7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:
Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albumini rol oynamaktadır.
Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

Biyotransformasyon:
Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.
Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.
SL59.0955, didemetil-tiyokolşisine de demetile olur.

Eliminasyon:
Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3,2 -7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0,8 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nimesulid:
Güvenilirlik farmakolojisi çalışmalarına dayanılarak, preklinik veriler insanlar için tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik etki açısından bir tehlike olmadığını göstermektedir.
Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, nimesulid gastrointestinal, renal ve hepatik toksisite göstermiştir.
Üreme toksisitesi çalışmalarında toksik olmayan bir doz seviyesinde, tavşanlarda embriyotoksik ve teratojenik etkiler (iskelet anomalileri, serebral ventriküllerde genişleme) gözlenmiş olup, sıçanlarda gözlenmemiştir.
Sıçanlarda erken doğum periyodunda ölü doğumların artmış olduğu gözlenmiştir ve nimesulid fertilite üzerinde advers etkiler göstermiştir.

Tiyokolşikosid:

Akut toksisite:
Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:
Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir. Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda konvülziyonları indüklemiştir.
Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:
Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklememiştir.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin – SL59.0955) *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş fertilitesi için bir risk faktörü olarakve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. Intramüsküler uygulamadan sonra aglikon metaboliti varlığı (3-demetiltiyokolşikosin-SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama yolu ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Teratojenite:
Sıçanlarda 12 mg/kg dozda tiyokolşikosid ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur (Büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranının bozulması). Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün olmuştur.
Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler gözlenmiştir (süpernümere diş, osifikasyon geriğili).

Fertilite bozuklukları:
Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani klinik etki oluşturmayan doz seviyelerinde fertilite bozulması gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik bu durum, insan fertilitesinin bozulması için bir risk olarak bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
14 tablet içeren PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2017/697

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
12.04.2022