

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AULIN 100 mg granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko s granulátom obsahuje 100 mg nimesulidu.

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.

Žltý zrnitý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej bolesti (pozri časť 4.2).

Primárna dysmenorea.

Nimesulid sa má predpisovať iba ako liečba druhej línie. Rozhodnutie týkajúce sa predpisovania nimesulidu má byť založené na zhodnotení celkových rizík u jednotlivého pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom AULIN 100 mg granulát má trvať čo najkratšie, ako je možné, podľa potrieb klinickej situácie. Navyše, nežiaduce účinky možno minimalizovať používaním minimálnej účinnej dávky počas najkratšej dĺžky trvania liečby, ktorá je potrebná na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Maximálna dĺžka trvania liečebného cyklu nimesulidom je 15 dní.

Dospelí

Jedno 100 mg vrečko s granulátom dvakrát denne.

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebné žiadne zníženie denného dávkovania (pozri časť 5.2).

Deti (vo veku < 12 rokov)

AULIN 100 mg granulát je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri tiež časť 4.3).

Dospievajúci (vo veku od 12 do 18 rokov)

Na základe kinetického profilu u dospelých a na základe farmakodynamických vlastností nimesulidu nie je u týchto pacientov potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetiky nie je u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) potrebná žiadna úprava dávkovania, zatiaľ čo v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AULIN 100 mg granulát kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je použitie lieku AULIN 100 mg granulát kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Granulát sa má rozpustiť v pohári vody.

AULIN 100 mg granulát sa odporúča užívať po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reakcie z precitlivosti (napr. bronchospazmus, rinitída, urtikária, nazálne polypy) na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) v anamnéze.
- Hepatotoxické reakcie na nimesulid v anamnéze.
- Súbežná expozícia s inými potenciálne hepatotoxickými látkami.
- Alkoholizmus, drogová závislosť.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID v anamnéze.
- Aktívny rekurentný peptický vred/hemorágia (dve alebo viaceré zreteľné epizódy potvrdenej ulcerácie alebo krvácania) alebo ich anamnéza.
- Cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné aktívne krvácanie, či krvácavé stavy.
- Závažné poruchy koagulácie.
- Závažné zlyhávanie srdca.
- Závažná porucha funkcie obličiek.
- Porucha funkcie pečene.
- Pacienti s horúčkou a/alebo príznakmi podobnými chrípke.
- Deti vo veku menej ako 12 rokov.
- Tretí trimester gravidity a dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežnému použitiu lieku AULIN 100 mg granulát s NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 sa má vyhnúť. Navyše, pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhli súbežnému užívaniu ďalších analgetík.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať používaním minimálnej účinnej dávky po čo najkratšiu dobu, ktorá je potrebná na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2).

Liečba sa má ukončiť, ak sa nepozoruje žiadny prínos.

Hepatálne účinky

Pri lieku AULIN 100 mg granulát sa zriedkavo hlásilo, že sa spájal so závažnými hepatálnymi reakciami vrátane veľmi zriedkavých fatálnych prípadov (pozri tiež časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa počas liečby liekom AULIN 100 mg granulát objavila príznaky zhodujúce sa s poškodením pečene (napr. anorexia, nevoľnosť, vracanie, abdominálna bolesť, únava, tmavý moč) alebo u pacientov, u ktorých sa objavila neobvyklé výsledky testov funkcie pečene, sa má liečba ukončiť. U týchto pacientov sa liečba nimesulidom nemá opätovne nasadiť. Po krátkodobej expozícii liečivu sa hlásilo poškodenie pečene, vo väčšine prípadov reverzibilné.

Pacienti užívajúci nimesulid, u ktorých sa objaví horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke, majú liečbu ukončiť.

Gastrointestinálne účinky

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia a perforácia: Pri liečbe všetkými NSAID sa kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo anamnézou predchádzajúcich GI udalostí alebo bez nich, hlásili GI krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

Riziko GI krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID, u pacientov s vredmi v anamnéze, najmä v prípade vredov komplikovaných hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších osôb. Títo pacienti majú liečbu začať najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liečivami, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba s protektívnymi liečivami (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, obzvlášť staršie osoby, majú nahlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (predovšetkým GI krvácanie), najmä v úvodných štádiách liečby.

Gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia/perforácia sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby s varovnými príznakmi alebo anamnézou predchádzajúcich gastrointestinálnych udalostí alebo bez nich. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba nimesulidom sa má ukončiť. U pacientov s gastrointestinálnymi poruchami zahŕňajúcimi peptické vredy, gastrointestinálnu hemorágiu, ulceróznu kolitídu alebo Crohnovu chorobu v anamnéze, sa má nimesulid používať s opatrnosťou.

U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanty, ako napríklad warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo protidoštičkové liečivá, ako napríklad kyselina acetylsalicylová, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich AULIN 100 mg granulát objaví GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má vysadiť.

Pacientom s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) v anamnéze sa majú NSAID podávať s opatrnosťou, keďže môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Staršie osoby: Staršie osoby majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä v prípade gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). Odporúča sa preto vhodné klinické sledovanie.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje vhodné sledovanie a poučenie, keďže v súvislosti s liečbou NSAID sa hlásili retencia tekutín a edém.

Údaje z klinického skúšania a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a počas dlhodobej liečby) sa môže spájať s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody). K dispozícii nie je dostatok údajov na to, aby bolo možné toto riziko vylúčiť pri lieku AULIN.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca, preukázaným ischemickým ochorením srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť liekom AULIN iba po starostlivom zvážení. Starostlivo zvážiť sa má podobne aj začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Vzhľadom na to, že nimesulid môže zasahovať do funkcie trombocytov, má sa používať s opatrnosťou u pacientov s hemoragickou diatézou (pozri tiež časť 4.3). Liečba liekom AULIN 100 mg granulát však nie je náhradou kardiovaskulárnej profylaxie za kyselinu acetylsalicylovú.

Renálne účinky

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo srdca je potrebná opatrnosť, keďže použitie lieku AULIN 100 mg granulát môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. V prípade zhoršenia sa má liečba ukončiť (pozri tiež časť 4.5).

Kožné reakcie

V súvislosti s použitím NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné reakcie zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu, pričom niektoré z nich boli fatálne (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko vzniku týchto reakcií v skorej fáze liečby, pričom k nástupu reakcie dochádza vo väčšine prípadov v priebehu prvého mesiaca liečby. Liečba liekom AULIN 100 mg granulát sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo akomkoľvek inom prejave precitlivenosti.

Po užití nimesulidu boli hlásené prípady fixného liekového exantému (fixed drug eruption, FDE). Nimesulid sa nemá znovu podávať u pacientov s anamnézou FDE súvisiacou s nimesulidom (pozri časť 4.8).

Účinky na fertilitu

Použitie lieku AULIN 100 mg granulát môže poškodiť fertilitu u žien a neodporúča sa u žien pokúšajúcich sa otehotniť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre neplodnosť, sa má zvážiť vysadenie liečby liekom AULIN 100 mg granulát (pozri časť 4.6).

Sacharóza

AULIN 100 mg granulát obsahuje sacharózu. Je preto kontraindikovaný u pacientov so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Iné nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID)

Kombinované použitie lieku AULIN 100 mg granulát s inými nesteroidovými protizápalovými liečivami zahŕňajúcimi kyselinu acetylsalicylovú podávanú v protizápalových dávkach (≥ 1 g pri jednorazovom užití alebo ≥ 3 g ako celkové denné množstvo) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá

NSAID môžu zosilňovať účinky antikoagulancií, ako je warfarín (pozri časť 4.4). Pacienti užívajúci warfarín alebo podobné antikoagulanciá majú pri liečbe liekom AULIN 100 mg granulát zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Táto kombinácia sa preto neodporúča (pozri tiež časť 4.4) a je kontraindikovaná u pacientov so závažnými poruchami koagulácie (pozri tiež časť 4.3). Ak sa tejto kombinácii nie je možné vyhnúť, má sa starostlivo sledovať antikoagulačná aktivita.

Protidoštičkové liečivá a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítory) a antagonisty angiotenzínu II (AIIA)

NSAID môžu znížiť účinnosť diuretik a antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo staršie osoby s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné

podávanie ACE inhibítora a inhibítora cyklooxygenázy viesť k progresii zhoršenia funkcie obličiek vrátane možnosti akútnej insuficiencie obličiek, ktorá je zvyčajne reverzibilná.

Výskyt týchto interakcií sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí musia užívať liek AULIN 100 mg granulát spolu s ACE inhibítormi alebo AIIA. V dôsledku toho sa má táto kombinácia liečiv podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú dodržiavať dostatočnú hydratáciu a má sa analyzovať potreba sledovania funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Farmakokinetické interakcie: účinok nimesulidu na farmakokinetiku iných liečiv

Furosemid

U zdravých osôb nimesulid prechodne znižuje účinok furosemidu na exkréciu sodíka a v menšej miere aj na exkréciu draslíka a znižuje diuretickú odpoveď.

Súbežné podanie nimesulidu a furosemidu vedie k zníženiu (približne o 20 %) AUC a kumulatívnej exkrécie furosemidu bez ovplyvnenia jeho renálneho klirensu.

U citlivých pacientov s renálnymi poruchami alebo poruchami srdca si súbežné použitie furosemidu a lieku AULIN 100 mg granulát vyžaduje opatrnosť, ako je opísané v časti 4.4.

Lítium

Pri nesteroidových protizápalových liečivách sa hlásilo, že znižujú klírens lítia, čo vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a zvýšenej toxicite lítia. Ak sa liek AULIN 100 mg granulát predpisuje pacientovi liečenému lítiom, hladiny lítia sa majú starostlivo sledovať.

V štúdiách *in vivo* sa tiež skúmali potenciálne farmakokinetické interakcie s glibenklamidom, teofylínom, warfarínom, digoxínom, cimetidínom a antacidami (napr. kombinácia hydroxidu hlinitého a horečnatého). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.

Nimesulid inhibuje CYP2C9. Pri súbežnom použití s liekom AULIN 100 mg granulát môžu byť plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu, zvýšené.

Ak sa nimesulid použije menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, je potrebná opatrnosť, pretože hladina metotrexátu v sére sa môže zvýšiť a toxicita tohto liečiva sa preto môže zvýšiť.

V dôsledku svojho účinku na renálne prostaglandíny môžu inhibítory prostaglandín syntetázy, ako je nimesulid, zvyšovať nefrotoxicitu cyklosporínu.

Farmakokinetické interakcie: účinok iných liečiv na farmakokinetiku nimesulidu

Štúdie *in vitro* preukázali vytesňovanie nimesulidu zo svojich väzobných miest účinkom tolbutamidu, kyseliny salicylovej a kyseliny valproovej.

Aj napriek možnému účinku na plazmatické hladiny sa však pri týchto interakciách nepreukázala klinická významnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie lieku AULIN 100 mg granulát je kontraindikované v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

Rovnako, ako iné NSAID, sa liek AULIN 100 mg granulát neodporúča u žien pokúšajúcich sa otehotniť (pozri časť 4.4).

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať negatívny vplyv na graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývin. Výsledky epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínov v prvom štádiu gravidity. Absolútne riziko srdcových malformácií sa zvýšilo z hodnoty menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby.

U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vyvoláva zvýšenie počtu predimplantačných a postimplantačných strát a zvýšenie embryonálno-fetálnej mortality. Navyše, u zvierat, ktorým boli podávané inhibítory syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, sa hlásil zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych malformácií.

Štúdie na králikoch preukázali netypickú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie sú k dispozícii žiadne primerané údaje týkajúce sa použitia lieku AULIN 100 mg granulát u gravidných žien. Možné riziko pre ľudí preto nie je známe a neodporúča sa liek predpisovať počas prvých dvoch trimestrov gravidity, okrem prípadov, v ktorých je to úplne nevyhnutné.

Od 20. týždňa gravidity môže AULIN 100 mg granulát spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina po ukončení liečby ustúpila. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa preto AULIN 100 mg granulát nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Ak liek AULIN 100 mg granulát užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo ho užíva počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii liekom AULIN 100 mg granulát počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity, má sa zväziť predpôrodné sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. V prípade zistenia oligohydramniónu alebo konstriktie *ductus arteriosus*, liečba liekom AULIN 100 mg granulát sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť

- plod:
 - kardiopulmonálnej toxicite (predčasná konstriktia/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
 - renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);
- matku a novorodenca na konci gravidity:
 - možnému predĺženiu času krvácania a protidoštičkovému účinku, ktorý sa môže objaviť dokonca aj pri veľmi nízkych dávkach;
 - inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.

V dôsledku toho je liek AULIN 100 mg granulát kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity.

Nie je známe, či sa nimesulid vylučuje do ľudského mlieka. Liek AULIN 100 mg granulát je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časti 4.3 a 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa účinku lieku AULIN 100 mg granulát na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, u ktorých sa po užití lieku AULIN 100 mg granulát objaví závrat, vertigo alebo somnolencia, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Všeobecný popis

Údaje z klinického skúšania a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a počas dlhodobej liečby) sa môže spájať s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID sa hlásili edém, hypertenzia a zlyhávanie srdca. Hlásili sa aj veľmi zriedkavé prípady bulózných reakcií zahŕňajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu.

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálnej povahy. Môžu sa objaviť peptické vredy, perforácia alebo GI krvácanie, v niektorých prípadoch fatálne, najmä u starších osôb (pozri časť 4.4). Po podaní sa hlásili nevoľnosť, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Menej často sa pozorovala gastritída.

b) Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na údajoch z kontrolovaných klinických skúšaní (približne 7 800 pacientov) a zo skúseností po uvedení lieku na trh s mierami hlásenia klasifikovanými ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane izolovaných prípadov.

<i>Poruchy krvi</i>	zriedkavé	anémia* eozinofília*
	veľmi zriedkavé	trombocytopénia pancytopénia purpura
<i>Poruchy imunitného systému</i>	zriedkavé	precitlivenosť*
	veľmi zriedkavé	anafylaxia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zriedkavé	hyperkaliémia*
<i>Psychické poruchy</i>	zriedkavé	úzkosť* nervozita* nočná mora*
<i>Poruchy nervového systému</i>	menej časté	závrat*
	veľmi zriedkavé	bolesť hlavy somnia encefalopatia (Reyeov syndróm)
<i>Poruchy oka</i>	zriedkavé	rozmazané videnie*
	veľmi zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	veľmi zriedkavé	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	zriedkavé	tachykardia*
<i>Poruchy ciev</i>	menej časté	hypertenzia*
	zriedkavé	hemorágia* fluktuácia krvného tlaku* návaly horúčavy*
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	menej časté	dyspnoe*
	veľmi zriedkavé	astma bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	časté	hnačka* nevoľnosť* vracanie*
	menej časté	zápcha* flatulencia* gastrointestinálne krvácanie duodenálny vred a perforácia žalúdočkový vred a perforácia
	veľmi zriedkavé	gastritída* abdominálna bolesť dyspepsia stomatitída meléna
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest (pozri časť</i>	časté	zvýšená hladina pečeňových enzýmov*

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní)	veľmi zriedkavé	hepatitída fulminantná hepatitída (vrátane fatálnych prípadov) žltáčka cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	pruritus* vyrážka* zvýšené potenie*
	zriedkavé	erytém* dermatitída*
	veľmi zriedkavé	urtikária angioneurotický edém edém tváre multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm toxická epidermálna nekrolýza
	neznáme	fixný liekový exantém (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	dyzúria* hematúria*
	veľmi zriedkavé	retencia moču* zlyhanie obličiek oligúria intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	edém*
	zriedkavé	celkový pocit choroby* asténia*
	veľmi zriedkavé	hypotermia

*frekvencia na základe klinických skúšaní

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky po akútnych predávkovaniach NSAID sa zvyčajne obmedzujú na letargiu, ospalosť, nevoľnosť, vracanie a bolesť v epigastriu, ktoré sú zvyčajne pri podpornej liečbe reverzibilné. Môže sa objaviť gastrointestinálne krvácanie. Môžu sa objaviť aj hypertenzia, akútne zlyhanie obličiek, respiračná depresia a kóma, sú však zriedkavé. Pri terapeutických dávkach NSAID sa hlásili anafylaktoidné reakcie a môžu sa objaviť aj po predávkovaní.

Pacientov je po predávkovaní NSAID potrebné liečiť symptomatickou a podpornou liečbou. K dispozícii nie sú žiadne špecifické antidotá. K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa odstraňovania nimesulidu hemodialýzou, avšak na základe jeho vysokého stupňa väzby na plazmatické bielkoviny (až do 97,5 %) nie je pravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri predávkovaní. U pacientov s príznakmi prijatých v priebehu 4 hodín po požití alebo u pacientov po výraznom predávkovaní môže byť indikovaná eméza a/alebo aktívne uhlie (60 až 100 g u dospelých) a/alebo osmotické preháňadlo. Forsírovaná diuréza, alkalizácia moču, hemodialýza alebo hemoperfúzia nie sú kvôli vysokej miere väzby na bielkoviny užitočné. Je potrebné sledovať funkciu obličiek a pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antireumatiká, iné nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, ATC kód: M01AX17

Nimesulid je nesteroidové protizápalové liečivo s analgetickými a antipyretickými vlastnosťami, ktoré pôsobí ako inhibítor enzýmu syntézy prostaglandínov, cyklooxygenázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri p.o. podaní sa nimesulid v dostatočnej miere absorbuje. Po jednorazovej dávke 100 mg nimesulidu u dospelých sa maximálna plazmatická hladina 3 – 4 mg/l dosiahne po 2 – 3 hodinách. AUC = 20 – 35 mg h/l. Medzi týmito hodnotami a hodnotami pozorovanými pri podávaní dávky 100 mg dvakrát denne počas 7 dní sa nezistili žiadne významné rozdiely.

Distribúcia

Až do 97,5 % liečiva sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Nimesulid sa v pečeni v rozsiahlej miere metabolizuje prostredníctvom viacerých dráh vrátane izoenzymov 2C9 cytochrómu P450 (CYP). Existuje preto možnosť liekových interakcií so súbežne podávanými liečivami, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9 (pozri časť 4.5). Hlavným metabolitom je para-hydroxy derivát, ktorý je tiež farmakologicky aktívny. Časový interval po detekciu tohto metabolitu v cirkulácii je krátky (približne 0,8 hodiny), konštanta jeho tvorby však nie je vysoká a je značne nižšia ako absorpčná konštanta nimesulidu. Hydroxynimesulid je jediný metabolit, ktorý možno zachytiť v plazme a je takmer úplne konjugovaný. Hodnota $t_{1/2}$ je medzi 3,2 a 6 hodín.

Eliminácia

Nimesulid sa vylučuje hlavne močom (približne 50 % podanej dávky).

Iba 1 – 3 % sa vylučujú ako nezmenené liečivo. Hydroxynimesulid, hlavný metabolit, možno zachytiť iba vo forme glukuronátu. Približne 29 % dávky sa po metabolizácii vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

U starších osôb bol kinetický profil nimesulidu po akútnom a opakovanom podávaní nezmenený.

V akútnej experimentálnej štúdií vykonanej u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) oproti zdravým dobrovoľníkom neboli maximálne plazmatické hladiny nimesulidu a jeho hlavného metabolitu vyššie ako u zdravých dobrovoľníkov. AUC a $t_{1/2}$ boli o 50 % vyššie, stále však boli v rámci rozmedzia kinetických hodnôt pozorovaných pri nimesulide u zdravých dobrovoľníkov. Opakované podávanie nespôsobilo akumuláciu.

Nimesulid je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pri nimesulide preukázala gastrointestinálna, renálna a hepatálna toxicita.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pri dávkach netoxických pre brezivé samice pozorovali embryotoxické a teratogénne účinky (skeletálne malformácie, dilatácia mozgových komôr) u králikov,

nepozorovali sa však u potkanov. U potkanov sa pozorovala zvýšená mortalita potomstva v ranom postnatálnom období a pri nimesulide sa preukázali nežiaduce účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
kukuričný škrob
disperzne sušený roztok glukózy
makrogolcetostearyléter
bezvodá kyselina citrónová
pomarančová príchuť

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminované vrecká zložené z hliníka, papiera a polyetylénu alebo z hliníka, papiera, polyetylénu a živice Surlyn. Škatuľky po 3, 6, 9, 14, 15, 18 alebo 30 vreciek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Palachovo náměstí 5
625 00 Brno
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

29/0311/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. októbra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. októbra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023