

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### **Nimesulid: Ukidanje indikacije za primenu leka u simptomatskoj terapiji bolnog osteoartritisisa**

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove sa aktivnom supstancom **nimesulid** koji su namenjeni za sistemska primenu, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem žele da Vas obaveste o novim bezbednosnim informacijama od značaja za terapijsku primenu nimesulida, a koje se odnose na **ograničenje indikacijskog područja**:

**Ukida se indikacija za primenu nimesulida u simptomatskoj terapiji bolnog osteoartritisisa.** Nimesulid treba primenjivati isključivo kao **lek drugog izbora** u terapiji akutnog bola i primarne dismenoreje (i to u trajanju od **najduže 15 dana**).

Lekovi sa aktivnom supstancom **nimesulid** namenjeni za sistemska primenu koji se nalaze u prometu u R. Srbiji:

- **Actasulid**<sup>®</sup>, tableta, 100 mg, nosilac dozvole: *Zdravlje A.D.*
- **Nimulid**<sup>®</sup>, tableta, 100 mg, nosilac dozvole: *UTI d.o.o.*
- **Nimulid**<sup>®</sup> MD, oralna disperzibilna tableta, 100 mg, nosilac dozvole: *UTI d.o.o.*

#### **Preporuke za zdravstvene radnike:**

- Nimesulid se **ne sme propisivati** u terapiji bola kod osteoartritisisa.
- Kod pacijenata sa bolnim osteoartritisom koji primenjuju nimesulid potrebno je revidirati terapiju prilikom sledeće redovne kontrole.
- Nimesulid treba koristiti samo kao **lek drugog terapijskog izbora**, i to isključivo u terapiji akutnog bola i primarne dismenoreje.
- Nimesulid se **ne sme** primenjivati **duže od 15 dana**, o čemu je potrebno jasno informisati pacijente.
- Prilikom propisivanja nimesulida neophodno je primeniti **minimalnu efektivnu dozu leka tokom što kraćeg vremenskog perioda** kako bi se umanjila mogućnost nastanka ozbiljnih neželjenih reakcija.
- Istovremena primena nimesulida sa drugim potencijalno hepatotoksičnim lekovima je **kontraindikovana**, kao i primena kod alkoholičara i pacijenata sa bolestima zavisnosti.

### **Dodatne informacije o bezbednosti terapijske primene nimesulida:**

U cilju smanjenja rizika od oštećenja jetre na minimum, ukida se primena leka nimesulid u simptomatskoj terapiji bolnog osteoartritisa, s obzirom na to da je osteoartritis hronično oboljenje i da se dugotrajnom primenom nimesulida posledično povećava rizik od oštećenja jetre.

Ograničenje indikacijskog područja je nastalo na osnovu procene koristi i rizika primene nimesulida koju je objavio Komitet za humane lekove (*Committee for Medical Products for Human Use - CHMP*) Evropske Agencije za lekove (EMA), usled aktuelnih pitanja o gastrointestinalnoj i hepatičkoj bezbednosti primene lekova sa sistemskim delovanjem koji sadrže nimesulid. Analizom rezultata sprovedenih epidemioloških studija, dostupnih izveštaja o neželjenim dejstvima leka, kao i podataka iz objavljene literature, CHMP je došao do zaključka da je primena nimesulida udružena sa povećanim rizikom od hepatotoksičnosti u poređenju sa drugim antiinflamatornim lekovima.

Gastrointestinalni rizik pri primeni nimesulida je komparabilan sa drugim NSAIL, dok nimesulid karakteriše povećan rizik od hepatotoksičnosti u odnosu na druge NSAIL. Retko, primena nimesulida može izazvati teško oštećenje jetre, uključujući i mali broj slučajeva sa fatalnim ishodom. Pacijenti koji tokom upotrebe nimesulida primete simptome koji ukazuju na oštećenje jetre (npr. gubitak apetita, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, umor, nadutost, tamno prebojena mokraća) ili kod kojih se u laboratorijskim analizama ustanove patološke vrednosti funkcionalnih parametara jetre (povišene transaminaze), treba da prestanu sa uzimanjem leka. Takvim osobama ne treba ponovo uvoditi nimesulid u terapiju. Oštećenje jetre je zabeleženo i tokom kratkotrajne sistemske primene nimesulida.

Imajući u vidu **ozbiljne zdravstvene komplikacije koje mogu da nastanu kao posledica nepridržavanja indikacija kao i preporučenog režima doziranja**, želimo da Vam skrenemo pažnju na značaj poštovanja navedenih preporuka pri primeni preparata nimesulida u cilju njegove bezbedne primene pacijentima.

**U prilogu ovog pisma dostavljamo Vam aktuelne kliničke podatke o nimesulidu** (*terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza...*).

Za više informacija o nimesulidu, potražite Sažetke karakteristika pomenutih lekova od nosilaca dozvola, njihovih stručnih saradnika ili kontakt osoba navedenih u ovom pismu.

### **Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove:**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMS-a, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs), odeljak „Farmakovigilanca – Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove“) i slanjem na jedan od sledećih načina:

- poštom: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Vojvode Stepe 458  
11221 Beograd
- telefaksom: **011 39 51 131** ili **011 39 51 130**
- elektronskom poštom: [ncf@alims.gov.rs](mailto:ncf@alims.gov.rs) ili [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

Kada prijavljujete neželjenu reakciju, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primenjivanim lekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primene leka pod sumnjom.

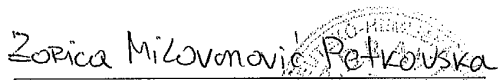
Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na nimesulid možete prijaviti i nosiocima dozvole za ove lekove u R. Srbiji, njihovim odgovornim licima za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMS-u.

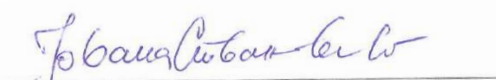
Nosilac dozvole za lek u R. Srbiji i zaštićeni naziv leka	Odgovorno lice za farmakovigilancu i njegovi kontakt podaci
<b>Zdravlje A.D.</b> Actasulid <sup>®</sup>	<b>Dr Zorica Milovanović Petkovska</b> tel: 016 20 22 35 mob: 063 41 99 59 e-mail: <a href="mailto:zomilovanovic@actavis.rs">zomilovanovic@actavis.rs</a>
<b>UTI D.O.O.</b> Nimulid <sup>®</sup> i Nimulid <sup>®</sup> MD	<b>Dr Jovana Stevanović</b> tel: 011 30 33 831 e-mail: <a href="mailto:jovana.stevanovic@utidoo.rs">jovana.stevanovic@utidoo.rs</a>

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije u vezi sa terapijskom primenom nimesulida, sprovođenjem bezbednosne mere opisane u ovom pismu i prijavljivanjem neželjenih reakcija, molimo Vas da nam se obratite na gorenavedene kontakt podatke.

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa nimesulidom prenesete svim relevantnim zaposlenim u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

  
Dr Zorica Milovanović Petkovska  
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R.Srbiji  
Zdravlje A.D.

  
Dr Jovana Stevanović  
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R.Srbiji  
UTI D.O.O.

**Prilog:** Aktuelni klinički podaci Sažetka karakteristika za lekove sa aktivnom supstancom nimesulid koji su namenjeni za sistemsku primenu (terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, primena u periodu trudnoće i dojenja, uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, neželjena dejstva i predoziranje)

**Prilog:** Aktuelni klinički podaci sažetaka karakteristika za lekove sa aktivnom supstancom **NIMESULID** koji su namenjeni za sistemska primenu

## Terapijske indikacije

- Lečenje akutnog bola
- Primarna dismenoreja

Nimesulid treba propisivati samo kao drugu liniju terapije.

Odluka o propisivanju nimesulida mora biti bazirana na proceni individualnog rizika za svakog pacijenta.

## Doziranje i način primene

Najmanju efikasnu dozu treba primenjivati u što kraćem vremenskom periodu da bi se izbegli neželjeni efekti.

Maksimalna dužina terapije ograničena je na 15 dana.

Nimesulid treba koristiti u što kraćem vremenskom periodu, u zavisnosti od kliničke situacije.

Odrasli: 100 mg dva puta dnevno posle obroka.

Stariji pacijenti: Starijim pacijentima nije neophodno smanjivanje dnevne doze.

Deca (< 12 godina) : nimesulid je kontraindikovan kod ovih pacijenata.

Adolescenti (od 12 do 18 godina): Na osnovu kinetičkog profila kod odraslih i farmakodinamičkih karakteristika nimesulida, nije potrebno podešavanje doze kod ovih pacijenata.

Insuficijencija bubrega: Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-80 mL/min), dok je nimesulid kontraindikovan u slučaju ozbiljnog bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina <30 mL/min).

Insuficijencija jetre: Upotreba nimesulida je kontraindikovana kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

## Kontraindikacije

- Preosetljivost na nimesulid ili na neku od pomoćnih supstanci leka,
- Istorija alergijskih reakcija (npr: bronhospazam, rinitis, urtikarija, nazalni polipi) na acetilsalicilnu kiselinu ili neke druge nesteroidne antiinflamatorne lekove,
- Istorija hepatotoksičnih reakcija na nimesulid
- Istovremena terapija potencijalno hepatotoksičnim lekovima,
- Primena kod alkoholičara,
- Primena kod pacijenata koji pate od bolesti zavisnosti (zloupotreba lekova),
- Gastrointestinalna krvarenja u prošlosti ili perforacije udružene sa NSAIL terapijom
- Aktivni gastrični ili duodenalni ulkus, istorija rekurentne ulceracije ili gastrointestinalnog krvarenja, cerebrovaskularno krvarenje ili druga aktivna krvarenja ili poremećaji krvarenja,
- Ozbiljni poremećaj koagulacije,
- Teška srčana oboljenja,
- Teška oboljenja bubrega,
- Insuficijencija jetre,
- Kod pacijenata sa visokom temperaturom i/ili simptomima sličnim gripu,
- Deca ispod 12 godina starosti,
- Treći trimestar trudnoće ili dojenje.

## **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Rizik od neželjenih efekata može se smanjiti primenom nimesulida u što je moguće kraćem vremenskom periodu.

Terapiju treba prekinuti ako nema poboljšanja.

### Efekti na jetru

Retko se upotreba nimesulida može dovesti u vezu sa ozbiljnim oboljenjima jetre, uključujući veoma retko i smrtni ishod. Pacijenti kod kojih su se javili simptomi koji su slični hepatičkom oštećenju za vreme terapije nimesulidom (npr. anoreksija, mučnina, povraćanje, stomahni bol, umor, tamna obojenost urina) ili pacijenti kod kojih su testovi funkcije jetre bili loši, treba odmah da prekinu terapiju nimesulidom. Ovi pacijenti ne bi trebalo ponovo da koriste nimesulid. Oštećenje jetre, koje je u najvećem broju slučajeva reverzibilno, zabeleženo je nakon kratkotrajne izloženosti pacijenata leku. Za vreme terapije nimesulidom mora se izbegavati upotreba alkohola i potencijalno hepatotoksičnih lekova.

Za vreme terapije nimesulidom pacijentima se ne preporučuje upotreba drugih analgetika i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore.

Ako se za vreme terapije nimesulidom jave simptomi groznice i/ili simptomi slični gripu, terapija se mora prekinuti.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu maskirati povišenu telesnu temperaturu koja se javlja usled bakterijske infekcije.

### Gastrointestinalni efekti

Gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija/perforacija može se javiti u bilo kom trenutku za vreme terapije lekom, sa ili bez prethodnih simptoma ili bez prethodne istorije gastrointestinalnih oboljenja.

Kod starijih i kod pacijenata sa istorijom ulceracija, naročito kada su komplikovane hemoragijom ili perforacijom, rizik od gastrointestinalnih hemoragija, ulceracija ili perforacija je veći sa većim dozama NSAIL. Ovi pacijenti treba da započnu terapiju sa najmanjim pogodnim dozama. Treba razmotriti istovremenu primenu protektivnih proizvoda (misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata koji uzimaju male doze aspirina ili drugih lekova koji mogu povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Ako se javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, terapiju nimesulidom treba prekinuti. Kod pacijenata sa gastrointestinalnim oboljenjima, uključujući istoriju peptičke ulceracije, istoriju gastrointestinalnog krvarenja, ulcerozni kolitis ili Kronovu bolest, potreban je veći oprez prilikom upotrebe leka.

Poseban oprez se savetuje pacijentima koji istovremeno primaju terapiju koja može povećati rizik za nastanak ulceracija ili krvarenja kao što su kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), specifični inhibitori preuzimanja serotonina ili inhibitori agregacije trombocita kao što je acetilsalicilna kiselina.

### Renalni efekti

Kod pacijenata sa hipertenzijom, oslabljenom bubrežnom ili srčanom funkcijom zahteva se oprez pri upotrebi nimesulida jer može doći do retencije tečnosti, edema i pogoršanja funkcije bubrega. Ukoliko dođe do pogoršanja, terapiju nimesulidom treba prekinuti.

### Stariji

Stariji pacijenti su naročito osetljivi na neželjene efekte nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, oslabljenu bubrežnu, srčanu i funkciju jetre. Stoga, preporučuje se klinički monitoring.

### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Pacijentima sa istorijom hipertenzije i/ili blage do umerene kongestivne srčane insuficijencije potrebno je dati odgovarajuće instrukcije i obezbediti adekvatan monitoring s obzirom da je prijavljivana retencija tečnosti i edem kod upotrebe NSAIL.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba nekih NSAIL (naročito visokih doza i u dužem vremenskom periodu) može biti udružena sa umerenim porastom arterijske tromboembolije (infarkt miokarda i šlog).

Nema podataka koji bi isključili ovaj rizik kod nimesulida.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dijagnostikovanom ishemijskom kardiopatijom, perifernim arterijskim oboljenjem ili cerebrovaskularnim oboljenjem mogu primati nimesulid samo nakon pažljive procene.

Sličnu evaluaciju treba sprovesti kod pacijenata sa faktorima rizika od kardiovaskularnih oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, kod pušača).

Kako nimesulid utiče na funkciju trombocita, mora se sa oprezom koristiti kod pacijenata koji su skloni krvarenju. Ipak, nimesulid nije zamena za acetilsalicilnu kiselinu kod kardiovaskularne profilakse.

#### Fertilitet

Upotreba nimesulida može uticati na plodnost kod žena i njegova primena se ne preporučuje ženama koje planiraju da zatrudne. Kod žena koje imaju rizičnu trudnoću ili su na ispitivanju plodnosti, treba razmotriti prekid terapije nimesulidom.

#### Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, ponekad fatalne, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su retko prijavljivane u vezi sa NSAIL. Pacijenti su pod većim rizikom na početku terapije, u najvećem broju slučajeva, reakcije se pojavljuju u prvim mesecima terapije.

Potrebno je prekinuti terapiju nimesulidom nakon prve pojave osipa po koži, lezija mukoze ili bilo kog drugog znaka alergijske reakcije.

Tablete nimesulida sadrže laktozu kao pomoćnu supstancu. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu, Lapp laktoznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorpcije ne smeju koristiti ovaj lek.

Oralne disperzibilne tablete nimesulida sadrže aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom. Sadrže i manitol koji može delovati blago laksativno. Takođe sadrže i natrijum-metilparahidroksibenzoat i natrijum-propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Farmakodinamske interakcije

Istovremena upotreba nimesulida i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu primenjenu u antiinflamatornim dozama ( $\geq 1$  g u pojedinačnoj dozi ili  $\geq 3$  g kao ukupan dnevni unos), se ne preporučuje.

Pacijenti koji primaju varfarin ili slične antikoagulantne lekove ili acetilsalicilnu kiselinu imaju povećan rizik od komplikacije krvarenja ukoliko u isto vreme koriste i nimesulid. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje i kontraindikovana je kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem koagulacije. Ako se kombinacija ne može izbeći, antikoagulantna aktivnost se mora pažljivo kontrolisati. Osim toga, inhibitori preuzimanja serotonina i antiagregacioni lekovi povećavaju rizik od krvarenja.

#### Farmakodinamske/farmakokinetičke interakcije sa diureticima

NSAIL mogu redukovati efekte diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani pacijenti ili stari pacijenti sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom) koadministracija ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora i inhibitora COX enzima, može dovesti do dodatnog oštećenja bubrežne funkcije, uključujući i moguću akutnu renalnu insuficijenciju, koja je u principu reverzibilna. Ove interakcije treba imati u vidu kod pacijenata koji uzimaju nimesulid istovremeno sa ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora. Zbog toga ovu kombinaciju treba uzimati uz oprez, naročito kod starijih. Pacijente je potrebno adekvatno hidrirati i obezbediti monitoring renalne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Kod zdravih dobrovoljaca, nimesulid kratkotrajno smanjuje dejstvo furosemda na izlučivanje natrijuma i u manjem stepenu izlučivanje kalijuma i redukuje diuretski odgovor.

Istovremena upotreba nimesulida i furosemda dovodi do smanjenja (oko 20 %) PIK i kumulativnog izlučivanja furosemda bez promene renalnog klirensa.

Istovremena upotreba furosemda i nimesulida zahteva oprez kod pacijenata sa osetljivom bubrežnom i srčanom funkcijom.

#### Farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima

Kortikosteroidi: povećavaju rizik od gastrointestinalnih ulceracija i hemoragija.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi redukuju klirens litijuma, što dovodi do povećanja nivoa litijuma u plazmi i povećanja toksičnog efekta litijuma. Ako se nimesulid propisuje pacijentima koji su na terapiji litijumom, nivo litijuma mora se kontrolisati.

Potencijalna farmakokinetička interakcija sa glibenklamidom, teofilinom, varfarinom, digoksinom, cimetidinom i antacidima (npr. kombinacija aluminijum- i magnezijum-hidroksida) je proučavana u *in vivo* uslovima. Klinički značajne interakcije nisu primećene.

Nimesulid inhibira enzim CYP2C9. Koncentracija lekova u plazmi na koje deluje ovaj enzim biće povećana kada se nimesulid koristi zajedno sa njima.

Zahteva se povećan oprez ako se nimesulid koristi manje od 24 sata pre ili posle terapije metotreksatom, jer može doći do povećanja serumskog nivoa metotraksata, a time i povećanja toksičnog efekta metotreksata.

Inhibitori sinteze prostaglandina, kao što je nimesulid, mogu povećati nefrotoksičnost ciklosporina usled efekta na bubrežne prostaglandine.

#### Efekti drugih lekova na nimesulid

*In vitro* studije pokazale su da tolbutamid, salicilna kiselina i valproinska kiselina istiskuju nimesulid koji je vezan za proteine plazme. Ipak, uprkos mogućem efektu na nivo nimesulida u plazmi, ova interakcija nema klinički značaj.

## **Primena u periodu trudnoće i dojenja**

Upotreba nimesulida je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, upotreba nimesulida se ne preporučuje ženama koje pokušavaju da zatrudne.

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativne efekte na trudnoću i /ili embriofetalni razvoj.

Rezultati epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od abortusa, srčanih malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina, tokom prvog dela trudnoće. Apsolutni rizik od srčanih malformacija raste od < 1% do oko 1.5 %. Moguće je da rizik raste sa dozom i dužinom trajanja terapije. Kod životinja je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina povećava pre i post implantacioni gubitak i embriofetalni morbiditet.

Šta više, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, je zabeležena kod životinja kod kojih su inhibitori sinteze prostaglandina primenjivani tokom perioda organogeneze.

Studije na zečevima su pokazale atipičnu reproduktivnu toksičnost, dok adekvatni podaci kod upotrebe nimesulida kod trudnih žena nisu dostupni. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, nimesulid se ne sme primenjivati, izuzev ukoliko je neophodno. Kada se nimesulid primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, doza i dužina trajanja terapije treba da budu što manji.

Tokom trećeg trimestra trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina, mogu da izazovu kod fetusa:

- kardiopulmonarnu toksičnost (prerano zatvaranje arterijskog duktusa i pulmonarnu hipertenziju)
- renalnu disfunkciju koja može da progredira do renalne insuficijencije sa oligohidramnionom

Izloženost majke i novorođenčeta na kraju trudnoće može dovesti do:

- prolongiranja vremena krvarenja i efekata na sprečavanje agregacije trombocita. Mogu se javiti i pri veoma niskim dozama.
- inhibicije kontrakcije uterusa, što može da izazove produženi porođaj.

Zbog svega ovoga nimesulid je kontraindikovan tokom trećeg trimestra trudnoće.

### Dojenje:

Nije poznato da li se nimesulid izlučuje u majčino mleko. Upotreba nimesulida je kontraindikovana tokom dojenja.

### **Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nema podataka da nimesulid utiče na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, pacijenti kod kojih se javi vrtoglavica, nesvestica ili solmnolencija posle uzimanja nimesulida, ne bi trebalo da voze ili upravljaju mašinama.

### **Neželjena dejstva**

Najčešće zapažena neželjena dejstva su gastrointestinalnog tipa. Peptičke ulceracije, gastrointestinalne perforacije i hemoragije, ponekad fatalne, se takođe mogu javiti, naročito kod starijih pacijenata.

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su zabeleženi kod NSAIL terapije. Veoma retki slučajevi buloznih reakcija kao što je *Stevens Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza, su takođe zabeleženi.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba NSAIL (naročito u velikim dozama i tokom dugotrajne terapije) može biti udružena sa umerenim povećanjem rizika od nastanka arterijskih tromboembolijskih komplikacija (kao što je infarkt miokarda ili šlog).

Mučnina, povraćanje, proliv, nadimanje, zatvor, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti su prijavljeni nakon primene nimesulida. Gastritis je rede primećen.

Neželjena dejstva bazirana na podacima iz kontrolisanih kliničkih studija\* (približno 7800 pacijenata) i postmarketinškog praćenja klasifikovana su kao:

Veoma česta (>1/10)

Česta (>1/100, <1/10)

Povremena (>1/1000, <1/100)

Retka (>1/10 000, <1/1000)

Veoma retka (<1/10 000) uključujući i izolovane slučajeve

Nepoznata (učestalost se ne može utvrditi)

SISTEM	UČESTALOST	VRSTA REAKCIJE
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Retko	anemija* eozinofilija*
	Veoma retko	trombocitopenija pancitopenija purpura
Imunološki poremećaji	Retko	hipersenzitivnost*
	Veoma retko	anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	hiperkalijemija*
Psihijatrijski poremećaji	Retko	anksioznost* nervoza* noćne more*
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	vrtoglavica*
	Veoma retko	glavobolja solmnolencija



		encefalopatija ( <i>Rey-ov sindrom</i> )
Poremećaji na nivou oka	Retko	zamućen vid*
	Veoma retko	vizuelni poremećaji
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Veoma retko	vertigo
Kardiološki poremećaji	Retko	tahikardija*
	Nepoznato	srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	Povremeno	hipertenzija*
	Retko	hemoragija* fluktuacija krvnog pritiska* valunzi*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	dispnea*
	Veoma retko	astma bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Često	dijareja* nauzeja* povraćanje*
	Povremeno	konstipacija* flatulenca* gastrointestinalno krvarenje čir na dvanaestopalačnom crevu i perforacija čir na želucu i perforacija
	Veoma retko	gastritis* abdominalni bol dispepsija stomatitis melena egzacerbacija kolitisa i <i>Chron-ove</i> bolesti
Hepatobilijarni poremećaji (videti u delu 4.4)	Često	povećanje hepatičnih enzima*
	Veoma retko	žutica holestaza hepatitis Fulminantni hepatitis (sa mogućim fatalnim ishodom)
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Povremeno	svrab* osip* pojačano znojenje*
	Retko	eritem* dermatitis*
	Veoma retko	urtikarija angioneurotski edem edem lica <i>Erythema multiforme</i> <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Retko	dizurija* hematurija*
	Veoma retko	retencija urina* oligurija intersticijalni nefritis bubrežna insuficijencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	edem*
	Retko	astenija*

		malaksalost*
	Vrlo retko	hipotermija
* Učestalost zasnovana na kliničkom istraživanju		

## Predoziranje

Najčešći simptomi akutnog predoziranja nimesulidom su letargija, pospanost, mučnina, povraćanje i bol u gornjem delu trbuha, koji su reverzibilnog karaktera. Moguće je i gastrointestinalno krvarenje. Hipertenzija, akutno oštećenje bubrega, depresija disanja i koma mogu se javiti, ali retko. Anafilaktične reakcije zabeležene su pri terapijskoj primeni NSAIL, a mogu se javiti i ukoliko dođe do predoziranja.

Nakon predoziranja NSAIL treba sprovođi simptomatsku terapiju i lekarski nadzor nad pacijentom. Nema specifičnog antidota. Nema dostupnih informacija koje se odnose na uklanjanje nimesulida hemodijalizom, ali s obzirom na visok stepen vezivanja nimesulida za proteine plazme (do 97,5 %), dijaliza je od male koristi kod predoziranja. Indukcija povraćanja i/ili aktivni ugljen (60 do 100 g kod odraslih) mogu se primeniti u periodu do 4 sata od ingestije sa prisutnim simptomima, tj. nakon obilnog predoziranja. Forsirana diureza, alkalizacija urina, hemodijaliza ili hemoperfuzija nisu od koristi zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme. Funkcije bubrega i jetre se moraju kontrolisati.