

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Actasulid[®], 100 mg, tablete
INN: nimesulid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 100 mg nimesulida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Actasulid tableta je okrugla, ravna, svetložuta tableta sa podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija akutnog bola (videti odeljak 4.2)
Primarna dismenoreja

Nimesulid treba propisivati samo kao drugu liniju terapije.
Odluka o propisivanju nimesulida mora biti zasnovana na proceni ukupnog rizika za svakog pacijenta ponaosob (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Lek Actasulid treba koristiti što je kraće moguće, u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta. Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju meru korišćenjem minimalne efektivne doze u najkraćem periodu koji će omogućiti kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Maksimalna dužina ciklusa lečenja nimesulidom je 15 dana.

Odrasli:

Jedna tableta (100 mg), dva puta dnevno, posle obroka.

Starije osobe:

Kod starijih pacijenata nema potrebe smanjivati dnevnu dozu (videti odeljak 5.2).

Deca (< 12 godina):

Lek Actasulid je kontraindikovan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.3).

Adolescenti (uzrasta od 12 do 18 godina):

Na osnovu kinetičkog profila odraslih i farmakodinamskih karakteristika nimesulida, nije neophodno prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega:

Na osnovu farmakokinetike, nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 mL/min), dok je lek Actasulid kontraindikovan u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre:

Primena leka Actasulid je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na nimesulid ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Reakcije preosetljivosti u anamnezi (npr. bronhospazam, rinitis, urtikarija, nazalni polipi) posle primene acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova
- Hepatotoksične reakcije na nimesulid u anamnezi
- Istovremena izloženost drugim potencijalno hepatotoksičnim lekovima
- Alkoholizam i zavisnost od psihoaktivnih supstanci
- Gastrointestinalna krvarenja u prošlosti ili perforacije povezane sa prethodnom primenom NSAIL
- Aktivni ulkus želuca ili dvanaestopalačnog creva ili rekurentne ulceracije/hemoragije želuca u anamnezi (dve ili više epizoda ulceracija ili krvarenja)
- Cerebrovaskularno krvarenje ili drugo aktivno krvarenje ili hematološki poremećaji
- Ozbiljni poremećaji koagulacije
- Težak stepen srčane insuficijencije
- Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega
- Oštećenje funkcije jetre
- Pacijenti sa visokom temperaturom i/ili simptomima sličnim gripu
- Deca uzrasta ispod 12 godina
- Treći trimestar trudnoće i period dojenja (vidite odeljak 4.6 i 5.3).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba izbegavati istovremenu primenu nimesulida sa lekovima iz grupe NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2). Dodatno, pacijenti ne treba da u isto vreme primenjuju bilo koji drugi analgetik.

Rizik od neželjenih dejstava se može svesti na najmanju meru primenom minimalne efektivne doze tokom najkraćeg perioda potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2).

Ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma, terapiju treba prekinuti.

Dejstva na jetru

Retko se tokom primene nimesulida javljaju ozbiljne hepatične reakcije, uključujući u vrlo retkim slučajevima fatalni ishod (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se javljaju simptomi koji odgovaraju simptomima prilikom oštećenja jetre tokom terapije nimesulidom (npr. anoreksija, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, iscrpljenost, tamna mokraća) ili pacijenti kod kojih rezultati ukazuju na abnormalnu funkciju jetre, treba odmah da prestanu sa primenom ovog leka. Ovi pacijenti ne treba da se izlažu riziku ponovne primene nimesulida. Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre nakon kratkog izlaganja leku, u najvećem broju slučajeva reverzibilnog karaktera.

Pacijenti koji su na terapiji nimesulidom i kod kojih se javi visoka temperatura i/ili simptomi slični gripu, treba da prekinu dalju primenu ovog leka.

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i/ili perforacije koje mogu biti fatalne, zabeležene su tokom primene svih NSAIL u bilo kom trenutku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili podataka o gastrointestinalnim događajima u anamnezi.

Rizik od gastrointestinalnih krvarenja, ulceracija ili perforacija je povećan sa porastom doza NSAIL, kod starijih ili pacijenata sa peptičkim ulkusom u anamnezi, naročito ukoliko je bio komplikovan hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti najmanjim pogodnim dozama. Takođe, kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja, treba razmotriti istovremenu primenu gastroprotektivnih lekova (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe), (videti dalji tekst i odeljak 4.5). Pacijenti sa gastrointestinalnim toksičnim reakcijama u anamnezi, naročito stariji, treba da prijave bilo koji neobični abdominalni simptom (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u inicijalnoj fazi lečenja.

Može se javiti gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija/perforacija u bilo kom trenutku terapije sa ili bez upozoravajućih simptoma ili postojanja podataka o prethodnim gastrointestinalnim smetnjama. Ukoliko se javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, treba prekinuti terapiju nimesulidom. Nimesulid treba propisivati sa oprezom pacijentima sa gastrointestinalnim poremećajima, uključujući i pacijente sa peptičkim ulkusom, gastrointestinalnim hemoragijama, ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću u anamnezi.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primenjuju terapiju koja može povećati rizik za nastanak ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili inhibitori agregacije trombocita kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko kod pacijenta na terapiji nimesulidom dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, potrebno je obustaviti primenu leka.

Lekove iz grupe NSAIL treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa gastrointestinalnim oboljenjima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Kronova bolest), s obzirom na to da kod njih može doći do pogoršanja stanja (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti: kod starijih osoba je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja ili perforacija, koje mogu biti fatalne (videti odeljak 4.2). U skladu sa tim, savetuje se adekvatno kliničko praćenje.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva:

Pacijentima sa istorijom hipertenzije i/ili blage do umerene kongestivne srčane insuficijencije potrebno je dati odgovarajuće instrukcije i obezbediti adekvatno praćenje s obzirom na to da je prijavljivana retencija tečnosti i edem tokom terapije NSAIL.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da primena nekih NSAIL (naročito u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda) može biti udružena sa malim porastom rizika od arterijskih tromboembolijskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se ovaj rizik isključio tokom primene nimesulida.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dijagnostikovanom ishemijskom kardiopatijom, perifernim arterijskim oboljenjem i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem mogu primenjivati nimesulid samo nakon pažljive procene. Pažljivu procenu treba sprovesti pre početka terapije kod pacijenata sa faktorima rizika od kardiovaskularnih oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, kod pušača).

Pošto je utvrđeno da nimesulid ima uticaj na funkciju trombocita, treba ga oprezno primenjivati kod pacijenata sa hemoragijskom dijatezom (videti odeljak 4.3). Međutim, nimesulid nije zamena za acetilsalicilnu kiselinu u smislu kardiovaskularne profilakse.

Dejstva na bubrege

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili srca potreban je oprez s obzirom na to da primena nimesulida može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. U slučaju pogoršanja, potrebno je prekinuti terapiju (videti odeljak 4.5).

Kožne reakcije

Ozbiljne reakcije na koži, ponekad fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, veoma retko su prijavljivane u vezi sa primenom NSAIL (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti izloženi najvećem riziku u ranoj fazi terapije, dok se u najvećem broju slučajeva reakcije pojavljuju u prvom mesecu primene ovih lekova. Potrebno je prekinuti terapiju nimesulidom nakon prve pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka reakcije preosetljivosti.

Uticaj na plodnost

Primena nimesulida može uticati na plodnost kod žena i ne preporučuje se kod žena koje planiraju trudnoću. Treba razmotriti prekid terapije nimesulidom kod žena koje imaju probleme sa začećem ili kod kojih se vrši ispitivanje neplodnosti (videti odeljak 4.6).

Pomoćne supstance:

Lek Actasulid sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL):

Istovremena upotreba nimesulida (videti odeljak 4.4) i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu primenjenu u dozama za lečenje inflamacije (≥ 1 g u pojedinačnoj dozi ili ≥ 3 g kao ukupnu dnevnu dozu) se ne preporučuje.

Kortikosteroidi:

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4.)

Antikoagulansi:

NSAIL mogu povećati dejstvo antikoagulanasa kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).

Pacijenti koji primaju varfarin ili neki drugi antikoagulansi izloženi su većem riziku od komplikacija usled krvarenja kada uzimaju nimesulid. Iz tog razloga se ova kombinacija ne preporučuje (videti odeljak 4.4) i kontraindikovana je kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajima koagulacije (videti odeljak 4.3). Ukoliko je ova kombinacija neophodna, antikoagulantno dejstvo se mora pažljivo pratiti.

Antiagregacioni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):

Povećan je rizik od gastrointestinalnih krvarenja (videti odeljak 4.4)

Interakcije sa diureticima, ACE inhibitorima i antagonistima receptora za angiotenzin II (inhibitorima (ARA)):

NSAIL mogu umanjiti dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani pacijenti ili starije osobe sa poremećajem funkcije bubrega) istovremena primena sa ACE inhibitorima i inhibitorima ciklooksigenaze može dovesti do dodatnog pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, koja je uobičajeno reverzibilna.

Ove interakcije treba imati u vidu kod pacijenata koji uzimaju nimesulid istovremeno sa ACE inhibitorima ili antagonistima receptora za angiotenzin II. Zbog toga ovu kombinaciju treba uzimati uz oprez, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente je potrebno adekvatno hidrirati i obezbediti monitoring bubrežne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Farmakokinetičke interakcije: uticaj nimesulida na farmakokinetiku drugih lekova:

Furosemid:

Kod zdravih osoba, nimesulid privremeno smanjuje dejstvo furosemida na ekskreciju natrijuma i u manjem obimu, na ekskreciju kalijuma i smanjuje diuretički odgovor.

Istovremena primena nimesulida i furosemida uzrokuje smanjenje (od oko 20%) PIK-a i kumulativnu ekskreciju furosemida, bez uticaja na renalni klirens.

Istovremena primena furosemida i nimesulida zahteva oprez kada postoji sumnja da se radi o pacijentu sa bubrežnim ili srčanim oboljenjem, kao što je opisano u odeljku 4.4.

Litijum:

Zabeleženo je smanjenje klirensa litijuma tokom istovremene primene sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, što je dovelo do povećanja koncentracije litijuma u plazmi i ispoljavanja toksičnosti litijuma.

Ukoliko se nimesulid propiše pacijentu koji je na terapiji litijumom, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma.

Takođe su u *in vivo* ispitivanjima razmatrane potencijalne farmakokinetičke interakcije sa glibenklamidom, teofilinom, varfarinom, digoksinom, cimetidinom i antacidima (tj. kombinacijom aluminijum i magnezijum hidroksida). Nisu zapažene klinički značajne interakcije.

Nimesulid inhibira CYP2C9. Koncentracija lekova koji su supstrati ovog enzima u plazmi može biti povećana kada se primenjuju istovremeno sa nimesulidom.

Takođe je potreban oprez ako se nimesulid upotrebljava 24 sata pre ili posle terapije metotreksatom, jer se koncentracija metotreksata u serumu može povećati i da se samim tim i toksičnost leka poveća.

Zbog svog delovanja na bubrežne prostaglandine, inhibitor prostaglandin sintetaze kao što je nimesulid može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina.

Farmakokinetičke interakcije: uticaj drugih lekova na farmakokinetiku nimesulida:

In vitro ispitivanja su pokazala da tolbutamid, salicilati i valproinska kiselina mogu istisnuti nimesulid sa mesta vezivanja za proteine plazme.

Međutim, uprkos mogućem uticaju na koncentracije u plazmi, nije dokazan klinički značaj ove interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena nimesulida je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Kao i kod drugih NSAIL, nimesulid se ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću (videti odeljak 4.4).

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče 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 ploda i embriofetalni morbiditet. Štaviše, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, je zabeležena kod životinja kod kojih su inhibitori sinteze prostaglandina primenjivani tokom perioda organogeneze.

Studije na kunićima su pokazale atipičnu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3), dok adekvatni podaci kod upotrebe nimesulida kod trudnih žena nisu dostupni. U skladu sa tim, potencijalni rizik kod ljudi nije utvrđen i ne preporučuje se propisivanje ovog leka tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, 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 kod fetusa mogu izazvati:

- kardiopulmonalnu toksičnost (prebrano zatvaranje arterijskog duktusa i plućnu hipertenziju)
- renalnu disfunkciju, koja može da progredira do renalne insuficijencije sa oligohidramnionom.

Izloženost majke i novorođenčeta na kraju trudnoće može dovesti do:

- moguće je produženje vremena krvarenja i efekti sprečavanja agregacije trombocita, što se može javiti i pri veoma niskim dozama.
- inhibicija kontrakcije uterusa, što može izazvati odlaganje ili produženje porođaja.

Kao posledica navedenog, nimesulid je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se nimesulid izlučuje u majčino mleko.

Lek Actasulid je kontraindikovano kod dojilja (videti odeljak 4.3 i 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja nimesulida na sposobnost vožnje ili rukovanja mašinama. Međutim, pacijenti kod kojih se javi ošamućenost, vrtoglavica ili somnolencija nakon primene nimesulida, treba da izbegavaju da upravljaju vozilom i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

A) Opšte informacije

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da primena pojedinih NSAIL (naročito u visokim dozama i tokom duže primene) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer, infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Zabeleženi su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija u vezi sa primenom NSAIL. Veoma retko su prijavljivani slučajevi buloznih reakcija uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Najčešće zabeležena neželjena dejstva su gastrointestinalnog tipa. Peptičke ulceracije, gastrointestinalne perforacije i hemoragije, ponekad fatalne, se takođe mogu javiti, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Nakon primene nimesulida prijavljivana je mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Gastritis je prijavljivan sa nešto manjom učestalošću.

B) Tabela prikaz neželjenih dejstava

Sledeći spisak neželjenih dejstava je zasnovan na podacima iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja* (oko 7 800 pacijenata) i pregleda sa tržišta posle puštanja leka u promet sa klasifikacijom: veoma često (>1/10); često (>1/100, <1/10), povremeno (> 1/1 000, < 1/100); retko (<1/10 000, < 1/1 000); veoma retko (<1/10 000) uključujući i izolovane slučajeve.

<i>Poremećaj krvnog i limfnog sistema</i>	Retko	Anemija* Eozinofilija*
	Veoma retko	Trombocitopenija Pancitopenija Purpura
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Retko	Preosetljivost*
	Veoma retko	Anafilaksa
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Retko	Hiperkalemija*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Retko	Anksioznost* Nervoza* Noćne more*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Povremeno	Vrtoglavica*
	Veoma retko	Glavobolja Somnolencija Encefalopatija (Rejev sindrom)
<i>Poremećaj oka</i>	Retko	Zamagljen vid*
	Veoma retko	Vizuelni poremećaji
<i>Poremećaj uha i labirinta</i>	Veoma retko	Vrtoglavica
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Retko	Tahikardija*
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Povremeno	Hipertenzija*
	Retko	Hemoragija* Variranje krvnog pritiska* Naleti vrućine*
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Povremeno	Dispneja*
	Veoma retko	Astma Bronhospazam
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Dijareja* Mučnina* Povraćanje*
	Povremeno	Konstipacija* Flatulencija* Gastrointestinalno krvarenje Čir na dvanaestopalačnom crevu i perforacija Čir na želucu i perforacija
	Veoma retko	Gastritis* Abdominalni bol Dispepsija Stomatitis Melena
<i>Hepatobiliarni poremećaji (videti odlejak 4.4)</i>	Često	Povišenje enzima jetre*
	Veoma retko	Hepatitis Fulminantni hepatitis (uključujući i fatalne slučajeve) Žutica Holestaza

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Povremeno	Pruritus* Osip* Pojačano znojenje*
	Retko	Eritema* Dermatitis*
	Veoma retko	Urtikarija Angioneurotski edem Edem lica Eritema multiforme <i>Stivens-Johnson-ov</i> sindrom Toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaj bubrega i urinarnog sistema</i>	Retko	Dizurija* Hematurija*
	Veoma retko	Retencija urina* Bubrežna insuficijencija Oligurija Intersticijalni nefritis
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Povremeno	Edem*
	Retko	Malaksalost* Astenija*
	Veoma retko	Hipotermija

**učestalost na osnovu kliničkih ispitivanja*

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi koji prate akutno predoziranje lekovima iz grupe NSAIL su uglavnom ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i epigastrični bol koji se uglavnom gube posle zbrinjavanja. Može se javiti i gastrointestinalno krvarenje. Može se javiti hipertenzija, akutna bubrežna insuficijencija, depresija disanja i koma, ali retko. Anafilaktoidne reakcije su zabeležene kod uzimanja terapijske doze NSAIL, ali se mogu javiti i kao posledica predoziranja.

U slučaju predoziranja lekovima iz grupe NSAIL, terapija pacijenat treba da bude simptomatska i suportivna. Nema posebnih antidota. Nema podataka o uklanjanju nimesulida hemodijalizom, ali na osnovu njegovog visokog nivoa vezivanja za proteine plazme (do 97,5%), malo je verovatno da će dijaliza biti od koristi kod predoziranja. Emeza i/ili primena aktivnog uglja (60 do 100 g kod odraslih) i/ili osmotskih laksativa može biti indicirana kod pacijenata sa simptomima predoziranja koji su primljeni do 4 sata od uzimanja leka. Forsirana diureza, alkalizacija urina, hemodijaliza ili hemoperfuzija mogu biti bez rezultata zbog visokog nivoa vezivanja za proteine plazme. Treba pratiti funkciju bubrega i jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lekovi

ATC šifra: M01AX17

Nimesulid je nesteroidni antiinflamatorni lek sa analgetičkim i antipiretičkim dejstvom koji deluje kao inhibitor ciklooksigenaze (COX), enzima koji dovodi do sinteze prostaglandina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nimesulid se dobro resorbuje nakon oralne primene. Kod odraslih, posle pojedinačne doze od 100 mg nimesulida, maksimalna koncentracija u plazmi od 3 do 4 mg/L postiže se u roku 2-3 sata. PIK iznosi 20 do 35 mg•h/L. Nije utvrđena statistički značajna razlika između ovih vrednosti i vrednosti dobijenih nakon primene doze od 100 mg dva puta dnevno tokom 7 dana.

Distribucija

Procenat vezivanja za proteine plazme iznosi do 97,5%.

Biotransformacija

Nimesulid se ekstenzivno metaboliše u jetri na nekoliko načina, uključujući metabolizam putem citohrom P450 (CYP) 2C9 izoenzima. Stoga, postoji mogućnost interakcije sa istovremeno primenjenim lekovima koji se takođe metabolišu putem CYP2C9 (videti odeljak 4.5). Glavni metabolit nimesulida je njegov parahidroksi derivat, koji je takođe farmakološki aktivan. Vreme potrebno da se metabolit pojavi u cirkulaciji je kratko (oko 0,8 časa), ali vrednost njegove konstante formiranja nije velika i značajno je manja u odnosu na vrednost konstante resorpcije nimesulida.

Hidroksinimesulid je jedini metabolit otkriven u plazmi i gotovo u potpunosti je konjugovan. Njegovo poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iz plazme iznosi od 3,2 do 6 sati.

Eliminacija

Nimesulid se pretežno ekskretuje putem urina (oko 50% primenjene doze). U nepromenjenom obliku se izluči svega 1 do 3% leka. Hidroksinimesulid, glavni metabolit, otkriven je samo u obliku glukuronata. Oko 29% doze se nakon metabolisanja izlučuje putem fecesa.

Stariji pacijenti

Kinetički profil nimesulida je ostao nepromenjen kod starijih osoba nakon primene akutnih i ponovljenih doza.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U akutnoj eksperimentalnoj studiji kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 mL/min) u odnosu na zdrave dobrovoljce, maksimalne koncentracije nimesulida i njegovog glavnog metabolita u plazmi nisu bile veće od onih kod zdravih dobrovoljaca. Vrednosti PIK i $t_{1/2}$ beta su bile 50% veće, ali uvek u opsegu kinetičkih vrednosti koje su zabeležene za nimesulid kod zdravih dobrovoljaca. Ponovljena primena leka nije dovela do akumulacije.

Nimesulid je kontraindikovan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne otkrivaju poseban rizik za ljude.

U studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama, nimesulid je pokazao gastrointestinalnu, renalnu i hepaticnu toksičnost.

U studijama reproduktivne toksičnosti, embriotoksičnost i teratogena dejstva (malformacije skeleta, dilatacija moždanih komora) zapaženi su kod kunića, ali ne i kod pacova, pri dozama koje nisu bile toksične za majku. Kod pacova je zapažen povećani mortalitet mladunčadi u ranom postnatalnom periodu i nimesulid je pokazao neželjena dejstva na fertilitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Povidon K-30;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 godine.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe! Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

Čuvati van domašaja dece!

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/Alu blister koji sadrži 10 tableta
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva PVC/Alu blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZDRAVLJE AD LESKOVAC
Vlajkova, 199, Leskovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03458-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.10.2001.
Datum poslednje obnove dozvole: 11.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.