

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Aulin 100 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg nimesulida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Okrogle, bikonveksne tablete, svetlo rumene barve.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne bolečine (glejte poglavje 4.2)

Primarna dismenoreja

Nimesulid se lahko predpiše samo kot zdravilo druge izbire. Odločitev, da se predpiše nimesulid, mora temeljiti na oceni skupnih tveganj za posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aulin 100 mg tablete je treba uporabljati najkrajši možni čas, glede na bolnikovo klinično stanje. Neželene učinke je možno zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas, ki je potreben za nadzor simptomov (glejte poglavje 4.4).

Najdaljši čas trajanja zdravljenja z nimesulidom je 15 dni.

#### Odrasli:

Ena 100 mg tableta dvakrat na dan po obroku.

#### Starostniki:

Starostnikom dnevnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

#### Otroci (< 12 let):

Zdravilo Aulin 100 mg tablete je kontraindicirano pri teh bolnikih (glejte tudi poglavje 4.3).

#### Mladostniki (stari od 12 do 18 let):

Glede na kinetični profil nimesulida pri odraslih in glede na njegove farmakodinamične značilnosti prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

#### Ledvična okvara:

Glede na farmakokinetične lastnosti, prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30-80 ml/min) ni potrebna, pri bolnikih, ki imajo hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min), pa je uporaba zdravila Aulin 100 mg tablete kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### Jetrna okvara:

Uporaba zdravila Aulin 100 mg tablete, ki vsebujejo nimesulid, je kontraindicirana pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3 in poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost za nimesulid ali katerokoli pomožno snov
- preobčutljivostne reakcije v anamnezi (npr. bronhospazem, rinitis, koprivnica, nosni polipi) po uporabi acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil
- hepatotoksične reakcije na nimesulid v anamnezi
- sočasna izpostavljenost drugim potencialno hepatotoksičnim učinkovinam
- alkoholizem in zasvojenost z mamili
- krvavitve iz prebavil ali predrtje zaradi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) v preteklosti
- aktivna razjeda želodca ali dvanajstnika ali ponavljajoče se peptične razjede/krvavitve (dve ali več dokazani epizodi razjede ali krvavitve) v anamnezi
- cerebrovaskularne krvavitve ali druge aktivne krvavitve ali motnje krvavitve
- hude motnje strjevanja krvi
- hudo srčno popuščanje
- huda ledvična okvara
- jetrna okvara
- bolniki z vročino in/ali gripi podobnimi simptomi
- otroci, stari manj kot 12 let
- zadnje trimesečje nosečnosti in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sočasni uporabi zdravila Aulin 100 mg tablete z NSAID zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogniti. Poleg tega je treba bolnikom svetovati naj sočasno ne jemljejo drugih analgetikov.

Pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje je treba prekiniti, če ni opaziti koristi.

#### ***Učinki na jetra***

Poročila o povezanosti zdravila Aulin 100 mg tablete z resnimi jetrnimi reakcijami, tudi zelo redkimi smrtnimi primeri (glejte tudi poglavje 4.8), so redka. Pri bolnikih, ki imajo simptome, ki bi lahko kazali na poškodbo jeter med zdravljenjem z zdravilom Aulin 100 mg tablete (npr. neješčnost, slabost, bruhanje, trebušne bolečine, utrujenost, temen urin), ali pri tistih, pri katerih se pojavijo nenormalni testi jetrnih funkcij, je treba zdravljenje prekiniti. Tem

bolnikom se nimesulida ne sme več dajati. Poročali so o okvarah jeter po krajši izpostavljenosti zdravilu, ki pa so v večini primerov reverzibilne.

Bolniki, ki jemljejo nimesulid in dobijo vročino in/ali gripi podobne simptome, morajo prekiniti z zdravljenjem.

### ***Učinki na prebavila***

Gastrointestinalne krvavitve, razjeda in predrtje: o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedi ali predrtju, ki so lahko usodni, so poročali pri uporabi vseh NSAID zdravil in se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih ali brez gastrointestinalnih dogodkov v anamnezi.

Pri starostnikih in bolnikih z razjedami v anamnezi, še posebej v primeru, ko je pridružena krvavitev ali predrtje (glejte poglavje 4.3), se tveganje za gastrointestinalne krvavitve, razjede ali predrtje poveča s povečanjem odmerkov NSAID zdravil. Pri teh bolnikih je treba začeti zdravljenje z najmanjšim razpoložljivim odmerkom. Pri teh bolnikih in tudi pri bolnikih, ki jemljejo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitve iz prebavil, je treba pretehtati uporabo kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostol ali inhibitorji protonске črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5). Bolniki z gastrointestinalno toksičnostjo v anamnezi, še posebej starostniki, naj sporočijo vsak neobičajen simptom v predelu trebuha (zlasti gastrointestinalne krvavitve), posebno na začetku zdravljenja.

Gastrointestinalne krvavitve ali razjeda / predrtje se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih ali brez gastrointestinalnih dogodkov v anamnezi. Če se pojavi krvavitev iz prebavil ali razjeda, je treba zdravljenje z nimesulidom prekiniti. Nimesulid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z gastrointestinalnimi motnjami, vključno s peptično razjedo, gastrointestinalnimi krvavitvami, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo v anamnezi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za pojav razjede ali krvavitve, kot so npr. peroralni kortikosteroidi, antikoagulant, kot so varfarin, selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina ali antiagregacijska sredstva kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Ko se pojavijo gastrointestinalne krvavitve ali razjede, je treba zdravljenje z zdravilom Aulin 100 mg tablete prenehati.

NSAID zdravila je treba pri bolnikih z gastrointestinalno boleznijo (ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo) v anamnezi uporabljati previdno, ker lahko pride do poslabšanja njihovega zdravstvenega stanja (glejte poglavje 4.8 – neželeni učinki).

Starostniki: pri starostnikih je večja pogostnost pojavljanja neželenih učinkov ob uporabi NSAID zdravil, še posebej gastrointestinalne krvavitve in predrtja, ki imajo lahko smrtni izid (glejte poglavje 4.2). Zaradi tega je priporočljiv ustrezen klinični nadzor.

### ***Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki***

Ustrezen nadzor in svetovanje sta potrebna pri bolnikih s hipertenzijo v anamnezi in/ali blagim do zmernim kongestivnim srčnim popuščanjem, ker so v povezavi z zdravljenjem z NSAID zdravili poročali o zadrževanju tekočine in edemih.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID zdravil (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z

majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za zdravilo Aulin.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z zdravilom Aulin le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Nimesulid lahko vpliva na delovanje trombocitov, zato ga je treba pri bolnikih s hemoragično diatezo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3). Vseeno pa zdravilo Aulin 100 mg tablete ni nadomestek za acetilsalicilno kislino, ki se uporablja za preprečevanje kardiovaskularnih bolezni.

### ***Učinki na ledvice***

Pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic ali srca je potrebna previdnost, ker lahko jemanje zdravila Aulin 100 mg tablete povzroči poslabšanje ledvične funkcije. V primeru poslabšanja je treba zdravljenje prekiniti (glejte tudi poglavje 4.5).

### ***Kožne reakcije***

O hudih kožnih reakcijah, tudi s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo so pri uporabi NSAID zdravil poročali zelo redko (glejte poglavje 4.8). Kaže, da so bolniki glede kožnih reakcij najbolj ogroženi na začetku zdravljenja, v večini primerov se le-te pojavijo v prvem mesecu po začetku zdravljenja. Jemanje zdravila Aulin 100 mg tablete je treba prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali katerihkoli drugih znakov preobčutljivosti.

### ***Vpliv na plodnost***

Uporaba zdravila Aulin 100 mg tablete lahko zmanjša plodnost žensk in ni priporočljiva pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih potekajo preiskave neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju jemanja zdravila Aulin 100 mg tablete (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Aulin 100 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamične interakcije.

#### *Druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID):*

Kombinirana uporaba zdravila Aulin (glejte poglavje 4.4) z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z acetilsalicilno kislino, v odmerkih za zdravljenje vnetja ( $\geq 1$  g kot enkratni odmerek ali  $\geq 3$  g kot celokupni dnevni odmerek), se ne priporoča.

#### *Kortikosteroidi:*

Povečano tveganje za gastrointestinalne razjede ali krvavitve iz prebavil (glejte poglavje 4.4).

#### *Antikoagulant:*

NSAID zdravila lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin ali podobne antikoagulate, obstaja med zdravljenjem z zdravilom Aulin 100 mg tablete večja nevarnost zapletov s krvavitvami. Zaradi tega ta kombinacija ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 4.4.) in je kontraindicirana pri bolnikih s hudimi motnjami strjevanja krvi (glejte tudi poglavje 4.3). Če se kombiniranju zdravil ne da izogniti, je treba skrbno spremljati antikoagulacijsko delovanje.

*Antiagregacijska sredstva in selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRIs):*  
Povečano tveganje za krvavitve iz prebavil (glejte poglavje 4.4).

*Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji) in antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIA):*

NSAIDs zdravila lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih zdravil za zdravljenje hipertenzije. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (npr. dehidrirani bolniki ali starejše osebe z okvaro delovanja ledvic) lahko pride pri sočasnem jemanju zaviralca ACE in zaviralcev ciklooksigenaze do dodatnega poslabšanja ledvične funkcije, vključno z možnostjo akutne ledvične insuficience, ki je običajno reverzibilna.

Možnost pojava teh interakcij je treba upoštevati pri bolnikih, ki morajo jemati zdravilo Aulin 100 mg tablete v povezavi z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIA). Posledično je potrebna previdnost pri dajanju zdravil v taki kombinaciji, še zlasti pri starejših bolnikih. Bolnike je treba ustrezno hidrirati in oceniti ali je potreben nadzor ledvične funkcije ob začetku sočasnega zdravljenja ter periodično med samim zdravljenjem.

Farmakokinetične interakcije: učinek nimesulida na farmakokinetiko drugih zdravil.

*Furosemid:*

Nimesulid pri zdravih osebah prehodno zmanjša učinek furosemida na izločanje natrija in v manjši meri tudi na izločanje kalija ter zmanjša učinkovitost diuretikov.

Sočasna uporaba nimesulida in furosemida povzroči zmanjšanje (za približno 20 %) vrednosti AUC in kumulativnega izločanja furosemida, ne vpliva pa na njegov ledvični očistek.

Pri sočasni uporabi furosemida in zdravila Aulin 100 mg tablete je pri občutljivih bolnikih z ledvičnimi in srčnimi boleznimi potrebna previdnost, kot je opisano v poglavju 4.4.

*Litij:*

Nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo očistek litija, kar ima za posledico povečanje njegove plazemske koncentracije ter toksičnost litija. Če se zdravilo Aulin 100 mg tablete predpiše bolniku, ki se zdravi z litijem, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija.

Raziskovali so tudi morebitne farmakokinetične interakcije z glibenklamidom, teofilinom, varfarinom, digoksinom, cimetidinom in antacidnim pripravkom (kombinacijo aluminijevega in magnezijevega hidroksida) *in vivo*. Klinično pomembnih interakcij niso opazili.

Nimesulid zavira encim CYP2C9. Pri sočasni uporabi zdravila Aulin 100 mg tablete se lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati tega encima.

Če se nimesulid uporablja manj kot 24 ur pred zdravljenjem z metotreksatom ali po njem, je potrebna previdnost, ker se lahko poveča serumska koncentracija metotreksata in s tem tudi njegova toksičnost.

Zaradi delovanja na prostaglandine v ledvicah lahko zaviralci prostaglandin sintetaze, kot je nimesulid, povečajo nefrotoksičnost ciklosporina.

Farmakokinetične interakcije: učinki drugih zdravil na farmakokinetiko nimesulida:

V raziskavah *in vitro* so ugotovili, da tolbutamid, salicilati in valprojska kislina izrivajo nimesulid z njegovih vezavnih mest.

Vseeno pa te interakcije, kljub možnemu vplivu na plazemsko koncentracijo zdravila, niso bile klinično pomembne.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Aulin 100 mg tablete je kontraindicirana v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Tako kot druga NSAID zdravila, se tudi uporaba zdravila Aulin 100 mg tablete ne priporoča pri ženskah, ki skušajo zanositi (glejte poglavje 4.4).

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko negativno vpliva na potek nosečnosti in/ali embrionalni/fetalni razvoj. Rezultati epidemioloških raziskav kažejo na povečano tveganje za splav, nepravilnosti v razvoju srca in gastroshizo po jemanju zaviralcev sinteze prostaglandinov na začetku (v prvih fazah) nosečnosti. Absolutno tveganje za nepravilnosti v razvoju srca se je povečalo iz manj kot 1 % na približno 1,5 %. Velja, da se tveganje poveča glede na odmerek in trajanje zdravljenja.

Dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov živalim je povzročilo povečano število izgub pred in po implantaciji in povečano število embrionalnih/fetalnih smrti. Poleg tega je pri živalih, ki so jim dajali zaviralce sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, prišlo do povečanja pojavnosti za različne razvojne nepravilnosti, vključno s srčno-žilnimi.

Nadaljnje raziskave pri kuncih so pokazale atipično reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3). Ustrezni podatki o uporabi zdravila Aulin 100 mg tablete pri nosečnicah niso na voljo. Ker možno tveganje za ljudi ni znano, v prvem in drugem trimesečju nosečnosti zdravila ni priporočljivo predpisovati, razen v primerih, ko je to nujno potrebno.

Če zdravilo Aulin 100 mg tablete jemlje ženska, ki se trudi zanositi ali je v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, je treba vztrajati pri najmanjšem možnem odmerku zdravila in najkrajšem možnem času trajanja zdravljenja.

Vsi zaviralci sinteze prostaglandinov lahko v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavijo

- plod:
  - kardipulmonalni toksičnosti (s prezgodnjim zaprtjem ductusa arteriosusa in pulmonalno hipertenzijo);
  - motenemu delovanju ledvic, ki lahko napreduje v ledvično insuficienco z oligohidramnijem;
- mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti:
  - možnosti za podaljšanje časa krvavitve in antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavita že pri zelo majhnih odmerkih;
  - zaviranju kontrakcij maternice kar vodi v zakasnitev ali podaljšanje poroda.

Zdravilo Aulin 100 mg tablete je posledično kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Ni znano ali se nimesulid izloča v materino mleko pri ljudeh. Zdravilo Aulin 100 mg tablete je kontraindicirano v obdobju dojenja (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### **4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Raziskave o vplivu zdravila Aulin 100 mg tablete na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev niso bile opravljene. Kljub temu se morajo bolniki, ki čutijo omotico, vrtoglavico ali zaspanost, po jemanju zdravila Aulin 100 mg tablete izogibati vožnji in delu s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a) Splošen opis

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID zdravil (zlasti velikih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID zdravili so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju. Poročali so o zelo redkih primerih buloznih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

Najpogosteje opaženi neželeni dogodki so po svoji naravi povezani s prebavili. Zlasti pri starejših se lahko pojavijo peptične razjede, predrtje ali krvavitve iz prebavil, včasih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4). Po dajanju zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Manj pogosteje so opažali gastritis.

##### b) Tabela neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na kontroliranih kliničnih preskušanjih\* (približno 7.800 bolnikov) in na izkušnjah po začetku trženja zdravila. Po pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni na: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), vključno s posameznimi primeri.

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	redki	anemija* eozinofilija*
	zelo redki	trombocitopenija pancitopenija purpura
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	redki	preobčutljivost*
	zelo redki	anafilaksija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	redki	hiperkaliemija*
<i>Psihiatrične motnje</i>	redki	anksioznost* živčnost* nočne more*
<i>Bolezni živčevja</i>	občasni	omotica*
	zelo redki	glavobol somnia encefalopatija (Reyev sindrom)
<i>Očesne bolezni</i>	redki	zamegljen vid*
	zelo redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	zelo redki	vrtoglavica

<i>Srčne bolezni</i>	redki	tahikardija*
<i>Žilne bolezni</i>	občasni	hipertenzija*
	redki	krvavitve* nihanje krvnega tlaka* navali vročine*
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	občasni	dispneja*
	zelo redki	astma bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti	driska* navzeja* bruhanje*
	občasni	zaprtje* flatulenca* gastrointestinalne krvavitve razjede in predrtje dvanajstnika razjede in predrtje želodca
	zelo redki	gastritis* bolečina v trebuhu dispepsija stomatitis melena
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte tudi točko 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)</i>	pogosti	povečane vrednosti jetrnih encimov*
	zelo redki	hepatitis fulminantni hepatitis (vključno s smrtnimi primeri) zlatenica holestaza
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	občasni	srbenje* izpuščaji* zvečano znojenje*
	redki	eritem* dermatitis*
	zelo redki	koprivnica angionevrotski edem obrazni edem multiformni eritem Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza
<i>Bolezni sečil</i>	redki	disurija* hematurija*
	zelo redki	zastajanje urina ledvična odpoved oligurija intersticijski nefritis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	občasni	edem*
	redki	slabo počutje* astenija*
	zelo redki	hipotermija

\*pogostnost na podlagi klinične raziskave

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi akutnega prevelikega odmerjanja NSAID zdravil so običajno letargija, zaspanost, navzea, bruhanje in bolečina v epigastriju, ki so ob podporni terapiji ponavadi reverzibilni. Lahko se pojavijo krvavitve iz prebavil. Redko pa se pojavijo hipertenzija, akutna ledvična odpoved, depresija dihanja in koma. O anafilaktoidnih reakcijah so poročali po zaužitju terapevtskih odmerkov NSAID zdravil, prav tako pa se lahko pojavijo tudi po prevelikem odmerjanju.

Po prevelikem odmerjanju NSAID zdravil je zdravljenje bolnikov simptomatsko in podporno. Specifičnega protistrupa ni. Podatki o odstranjevanju nimesulida s hemodializo niso na voljo, vendar je, glede na njegovo visoko stopnjo vezave na plazemske beljakovine (do 97,5 %), le malo verjetno, da bi bila dializa koristna pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Pri bolnikih, ki pridejo k zdravniku s simptomi, ki se pojavijo po obsežnem prevelikem odmerjanju zdravila v 4 urah po zaužitju zdravila, je lahko indicirano, da se izzove bruhanje in/ali dajanje aktivnega oglja (60 do 100 g pri odraslih) in/ali osmotskega odvajala. Umetno izzvana diureza, alkalinizacija urina, hemodializa ali hemoperfuzija zaradi velike stopnje vezave na beljakovine morda ne bodo koristne. Spremljati je treba delovanje ledvic in jeter.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila  
oznaka ATC: M01AX17

Nimesulid je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki deluje protibolečinsko in protivročinsko tako, da zavira encim ciklooksigenazo pri nastajanju prostaglandinov.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Nimesulid se po peroralnem dajanju dobro absorbira. Po enkratnem odmerku 100 mg nimesulida je pri odraslih največja plazemska koncentracija 3 do 4 mg/l dosežena po 2 do 3 urah. Vrednost AUC je 20 do 35 mg h/l. Med temi vrednostmi in vrednostmi, izmerjenimi po jemanju 100 mg dvakrat na dan 7 dni, ni bilo statistično značilne razlike.

#### Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže do 97,5 % odmerka nimesulida.

#### Biotransformacija

Nimesulid se obsežno presnavlja v jetrih po več presnovnih poteh, tudi prek izoencimov citokroma P450 (CYP) 2C9. Zaradi tega obstaja možnost medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi zdravil, ki se prav tako presnavljajo prek encima CYP2C9 (glejte točko 4.5). Glavni presnovek nimesulida je njegov parahidroksi derivat, ki je tudi farmakološko aktiven. Presnovek se v krvnem obtoku hitro pojavi (približno čez 0,8 ure), vendar njegova konstanta nastajanja ni visoka in je bistveno nižja od absorpcijske konstante nimesulida. Hidroksinimesulid je edini presnovek v plazmi in je skoraj v celoti konjugiran.  $T_{1/2}$  nimesulida je 3,2 do 6 ur.

#### Izločanje

Nimesulid se izloča predvsem v urin (približno 50 % prejetega odmerka). Le 1 do 3 % se ga izloči v nespremenjeni obliki. Hidroksinimesulid, glavni presnovek nimesulida, je le v obliki glukuronata. Približno 29 % odmerka se po presnovi izloči z blatom.

#### Starostniki

Kinetični profil nimesulida pri starostnikih po jemanju akutnih in večkratnih odmerkov je bil nespremenjen.

#### Okvara jeter ali ledvic

V akutni eksperimentalni raziskavi niso bile največje plazemske koncentracije nimesulida in njegovega glavnega presnovka pri bolnikih z blago do zmerno hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina 30-80 ml/min) nič večje kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in  $t_{1/2}$  beta so bile za 50 % večje, vendar so ostale ves čas v razponu kinetičnih vrednosti za nimesulid, izmerjenih pri zdravih prostovoljcih. Zdravilo se po večkratni uporabi ni začelo kopičiti. Uporaba nimesulida je kontraindicirana pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte točko 4.3).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri konvencionalnih raziskavah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso ugotovili posebnega tveganja za ljudi. V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so ugotovili, da je nimesulid toksičen za prebavila, ledvice ter jetra.

V raziskavah reprodukcijske toksičnosti so ob dajanju odmerkov, ki za mater niso bili toksični, opazili embriotoksične in teratogene učinke (malformacije skeleta, dilatacijo možganskih ventriklov) pri kuncih, pri podganah pa ne. Pri podganah so opazili večjo umrljivost mladičev v zgodnjem postnatalnem obdobju in neželen vpliv nimesulida na plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

magnezijev stearat (E572)  
natrijev dokusat  
hiproloza  
laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
hidrogenirano rastlinsko olje

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC pretisni omoti toplotno zavarjeni z aluminijasto folijo. Škatla vsebuje 6, 9, 10, 15, 20 ali 30 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Gewerbestraße 18-20  
2102 Bisamberg  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

H/01/00240/001 (pakiranje po 6 tablet)  
H/01/00240/002 (pakiranje po 15 tablet)  
H/01/00240/003 (pakiranje po 30 tablet)  
H/01/00240/004 (pakiranje po 9 tablet)  
H/01/00240/005 (pakiranje po 10 tablet)  
H/01/00240/006 (pakiranje po 20 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26.01.2001  
Datum zadnjega podaljšanja: 14.11.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

07.07.2015