

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dilmin 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 100 mg nimesulida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 146,0 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svjetložute, okrugle tablete, s urezom na jednoj strani, promjera oko 10 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje akutne boli.

Primarna dismenoreja.

Nimesulid se smije propisivati samo kao lijek drugog izbora. Odluka o propisivanju nimesulida treba se temeljiti na procjeni ukupnih rizika pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Dilmin 100 mg tablete treba koristiti u najkraćem mogućem vremenskom periodu, u skladu s kliničkom slikom. Minimalna učinkovita doza treba se koristiti za kontrolu simptoma u najkraćem vremenskom periodu kako bi se smanjile nuspojave (vidjeti dio 4.4.).

Maksimalno trajanje liječenja nimesulidom je 15 dana.

Doziranje

Odrasli

Jedna tableta, dva puta dnevno.

Starije osobe

U starijih bolesnika nema potrebe za smanjenjem dnevne doze (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Djeca (< 12 godina): Dilmin je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti također dio 4.3.).

Adolescenti (od 12 do 18 godina): na temelju kinetičkog profila u odraslih i farmakodinamičkih karakteristika nimesulida nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju farmakokinetičkih podataka nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min), Dilmin je kontraindiciran u slučaju teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3. i 5.2.).

Oštećenje jetre

Primjena lijeka Dilmin 100 mg tablete je kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Preporuča se uzimati Dilmin 100 mg tablete nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- reakcije preosjetljivosti u povijesti bolesti (npr. bronhospazam, rinitis, urtikarija, nosni polipi), kao odgovor na acetilsalicilnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove,
- pojava hepatotoksičnosti uzrokovanoj nimesulidom u povijesti bolesti,
- istodobna izloženost drugim potencijalno hepatotoksičnim tvarima,
- alkoholizam, ovisnost o drogama,
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacija, povezana s prethodnom terapijom NSAIL (*nesteroidni protuupalni lijekovi*) u povijesti bolesti,
- aktivni na želucu ili dvanaesniku (peptički ulkus)/krvarenje ili ponavljajući čir na želucu i dvanaesniku (peptički ulkus)/krvarenje (dvije ili više različite epizode dokazane ulceracije ili krvarenja) u povijesti bolesti,
- cerebrovaskularno krvarenje ili druga aktivna krvarenja ili poremećaji krvarenja,
- teški poremećaji koagulacije,
- teško zatajenje srca,
- teško oštećenje bubrega,
- oštećenje jetre,
- bolesnici s temperaturom i/ili simptomima sličnim gripi,
- djeca do 12 godina,
- treće tromjesečje trudnoće i dojenje (vidjeti dio 4.6. i 5.3.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Dilmin tablete 100 mg s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2. Također, bolesnike treba savjetovati da ne uzimaju istodobno druge analgetike.

Rizik od nuspojava može se smanjiti primjenom najniže učinkovite doze lijeka Dilmin u najkraćem mogućem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2.).

Liječenje treba prekinuti ako nema poboljšanja.

Učinci na jetru

Rijetko je prijavljeno da je nimesulid povezan s ozbiljnim jetrenim reakcijama, uključujući vrlo rijetke smrtonosne slučajeve (vidjeti također dio 4.8.). Bolesnike koji imaju simptome kompatibilne s oštećenjem jetre tijekom liječenja nimesulidom (npr. anoreksija, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu,

umor, tamna mokraća) ili bolesnike za koje se pretpostavlja da će imati abnormalne testove jetrenih funkcija, liječenje treba prekinuti. Ovi bolesnici ne smiju biti ponovno izloženi nimesulidu. Oštećenje jetre, u većini slučajeva reverzibilno, prijavljeno je nakon kratkog izlaganja lijeku.

Bolesnici koji uzimaju nimesulid, a koji razviju temperaturu i/ili simptome slične gripi, trebaju prekinuti liječenje.

Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija: prijavljeni su slučajevi potencijalno smrtonosnog gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili teških gastrointestinalnih događaja u povijesti bolesti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je s većim dozama NSAIL-a, u bolesnika s čirima želuca ili dvanaesnika (peptičkim ulkusom u povijesti bolesti, osobito uz dodatne komplikacije (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika.

U ovih bolesnika liječenje treba započeti najnižom učinkovitom dozom. Također trebaju istovremeno uzimati sredstva koja štite sluznicu probavnog sustava (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i bolesnici koji istovremeno uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji povećavaju rizik od gastrointestinalnog oštećenja (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji bolesnici, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), osobito u ranim fazama liječenja.

Gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija/perforacija mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih gastrointestinalnih događaja u povijesti bolesti. Ako dođe do krvarenja ili ulceracija, primjenu nimesulida treba prekinuti. Nimesulid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim poremećajima, uključujući peptičke ulceracije (čir želuca i dvanaesnika), gastrointestinalno krvarenje, ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest u povijesti bolesti.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno primjenjuju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (poput varfarina), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitna sredstva kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

U slučaju gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija u bolesnika koji uzimaju lijek Dilmin 100 mg tablete, liječenje treba prekinuti.

Nesteroidne protuupalne lijekove treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim poremećajem u povijesti bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), jer se te bolesti mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

Starije osobe: stariji bolesnici imaju veću učestalost nuspojava s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, osobito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu biti smrtonosne (vidjeti dio 4.2.). Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Bilo je izvješća o zadržavanju tekućine i edemima povezanim s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima, pa je bolesnike s hipertenzijom u anamnezi i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca potrebno pomno nadzirati i savjetovati.

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja upućuju na to da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (osobito u visokim dozama i tijekom dugotrajnog liječenja) može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili

moždani udar). Nema dovoljno podataka da se isključi rizik od pojave ovih učinaka kada se koristi nimesulid.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, dokazanom ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti treba liječiti nimesulidom nakon pomne procjene. Iste mjere opreza potrebno je poduzeti prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus i pušenje).

Budući da nimesulid može utjecati na funkciju trombocita, treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika s hemoragijskom dijatezom (vidjeti također dio 4.3.). Međutim, lijek Dilmin 100 mg tablete nije zamjena za acetilsalicilnu kiselinu koja se primjenjuje za kardiovaskularnu profilaksu.

Učinci na bubrege

U bolesnika s oštećenjem bubrega ili srca potreban je oprez jer uporaba nimesulida može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. U slučaju pogoršanja, liječenje treba prekinuti (vidjeti također dio 4.5.).

Kožne reakcije

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, neke od njih sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 4.8.). Očito je rizik od pojave ovih reakcija veći na početku liječenja i u većini slučajeva se te reakcije pojavljuju tijekom prvog mjeseca liječenja. Liječenje lijekom Dilmin 100 mg tablete treba prekinuti kod prvih znakova kožnog osipa, ozljeda sluznice ili drugih manifestacija preosjetljivosti.

Kod primjene nimesulida zabilježeni su slučajevi fiksnog izbijanja kožnih promjena uzrokovano lijekom. Nimesulid se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji u anamnezi imaju fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom povezano s primjenom nimesulida (vidjeti dio 4.8.).

Plodnost

Primjena lijeka Dilmin 100 mg tablete može utjecati na plodnost žena, stoga se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje su podvrgnute pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prestanak uzimanja lijeka Dilmin (vidjeti dio 4.6.).

Pomoćne tvari

Dilmin sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Dilmin lijek sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):

Kombinirana primjena lijeka Dilmin (vidjeti dio 4.4.) s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući acetilsalicilnu kiselinu koja se daje u protuupalnim dozama (≥ 1 g u pojedinačnom unosu ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna doza) se ne preporučuje.

Kortikosteroidi: povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansi: Konkomitantna primjena NSAILa može povećati učinke antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). Bolesnici koji primaju varfarin ili slične antikoagulanse imaju povećan rizik od krvarenja kada se liječe nimesulidom. Stoga, ova kombinacija se ne preporučuje (vidjeti također

dio 4.4.) i kontraindicirana je u bolesnika s teškim poremećajima koagulacije (vidjeti također dio 4.3.). Ako se kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno pratiti antikoagulantno djelovanje.

Antitrombociti i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina: povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i angiotenzin II antagonisti (AIIA): nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) mogu smanjiti učinkovitost diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. U nekih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s oštećenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora ili AIIA i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do jačeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, što je obično reverzibilno. Pojavu ovih interakcija treba uzeti u obzir u bolesnika koji uzimaju nimesulid u kombinaciji s ACE inhibitorom ili AIIA. Posljedično, ovu kombinaciju lijekova treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnici bi trebali biti ispravno hidrirani i treba analizirati potrebu za praćenjem bubrežne funkcije nakon početka istodobne primjene terapije, a nakon toga i periodično.

Farmakokinetičke interakcije: Učinak nimesulida na farmakokinetiku drugih lijekova

Furosemid:

U zdravih osoba, nimesulid prolazno smanjuje učinak furosemida na izlučivanje natrija i u manjoj mjeri, na izlučivanje kalija i smanjenje diureze.

Istodobna primjena nimesulida i furosemida dovodi do smanjenja (oko 20 %) PIK-a (površina isprod krivulje) i kumulativnog izlučivanja furosemida, bez utjecaja na njegov bubrežni klirens.

Istodobna primjena furosemida i nimesulida zahtijeva oprez u bolesnika s oštećenjem bubrega ili srca, kao što je opisano u dijelu 4.4.

Litij:

Prijavljeno je da nesteroidni protuupalni lijekovi smanjuju klirens litija, što rezultira povišenim razinama u plazmi i toksičnošću litija. Ako se nimesulid propisuje bolesnicima koji primaju terapiju litijem, razine litija trebaju biti pomnito praćene.

Potencijalne farmakokinetičke interakcije s glibenklamidom, teofilinom, varfarinom, digoksinom, cimetidinom i antacidnim lijekovima (tj. kombinacijom aluminijevog i magnezijevog hidroksida) također su proučavani *in vivo*. Nisu primijećene klinički značajne interakcije.

Nimesulid inhibira CYP2C9. Plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati ovoga enzima se mogu povećati kada se istodobno koriste s lijekom nimesulidom.

Potreban je oprez ako se nimesulid koristi manje od 24 sata prije ili nakon liječenja metotreksatom jer se serumska razina metotreksata može povećati. Time se povećava i toksičnost ovog lijeka.

Zbog njihovog učinka na bubrežne prostaglandine, inhibitori sinteze prostaglandina poput nimesulida mogu povećati nefrotoksičnost ciklosporina.

Farmakokinetičke interakcije: Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku nimesulida:

In vitro klinička ispitivanja su pokazala premještanje nimesulida s mjesta vezivanja tolbutamida, salicilne kiseline i valproične kiseline. Međutim, unatoč mogućem učinku na plazmatske razine, ove interakcije nisu pokazale klinički značaj.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena nimesulida kontraindicirana je u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, lijek Dilmin se ne preporučuje u žena koje pokušavaju zatrudnjeti (vidjeti dio 4.4.).

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan utjecaj na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Rezultati epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od srčanih malformacija povećao se s vrijednosti ispod 1 % na približno 1,5 %. Smatralo se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina uzrokuje povećanje peri- i postimplantacijskog gubitka i embrio-fetalne smrtnosti. Povećana učestalost nekoliko malformacija, uključujući kardiovaskularne, također je prijavljena u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.

Ispitivanja na kunićima pokazala su atipičnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.) i nema dostupnih adekvatnih podataka o primjeni nimesulida u trudnica. Stoga je potencijalni rizik za ljude nepoznat te se propisivanje lijeka tijekom prva dva tromjesečja trudnoće ne preporučuje, osim u slučajevima kada je to strogo neophodno.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena nimesulida može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Osim toga, postoje izvješća o suženju arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Iz tih razloga, nimesulid se ne smije primjenjivati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno.

Ako nimesulid uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili žena u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, doza treba biti što niža, a trajanje liječenja što je kraće moguće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona ili suženja arterijskog duktusa treba razmotriti nakon izloženosti nimesulidu tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena nimesulida mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterijskog duktusa.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- izložiti fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje arterijskog duktusa i plućna hipertenzija);
 - bubrežnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti prethodni dio teksta);
- izložiti majku i novorođenče na kraju trudnoće:
 - mogućem produljenom vremenu krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita koji može nastati čak i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji kontrakcije maternice koja može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, uporaba nimesulida je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3. i 5.3.).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nimesulid u majčino mlijeko. Lijek Dilmin 100 mg tablete kontraindicirane su tijekom dojenja (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena istraživanja o učinku nimesulida na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji osjećaju omaglicu, vrtoglavicu ili izrazitu pospanost nakon primjene lijeka Dilmin trebaju se suzdržati od vožnje ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

A) Opći opis

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja upućuju na to da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (osobito u visokim dozama i tijekom dugotrajnog liječenja) može biti povezana s nešto većim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca u vezi s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi buloznih reakcija, uključujući Stevens Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Najčešće uočeni neželjeni događaji su gastrointestinalni. Osobito u starijih osoba može doći do čira na želucu i dvanaesniku (peptički ulkus), potencijalno smrtonosnog gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije (vidjeti dio 4.4.). Mučnina, povraćanje, proljev, vjetrovi, zatvor, probavne tegobe, bol u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa ili Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.) kao posljedica primjene ovih lijekova. Rjeđe su zabilježeni slučajevi gastritisa.

b) Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na podacima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja* (približno 7,800 bolesnika) i iz podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet sa stopama prijavljivanja klasificiranih kao vrlo često (>1/10); često (>1/100 do <1/10), manje često (>1/1.000 do <1/100); rijetko (>1/10.000 do <1/1.000); vrlo rijetko (<1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	- anemija* - eozinofilija*
	vrlo rijetko	- trombocitopenija - pancitopenija - purpura
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	- preosjetljivost*
	vrlo rijetko	- anafilaksa
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko	- hiperkalemija*
Psihijatrijski poremećaji	rijetko	- anksioznost* - nervoza* - noćne more*
Poremećaji živčanog sustava	manje često	- omaglica*
	vrlo rijetko	- glavobolja - izrazita pospanost - encefalopatija (Reyeov sindrom)
Poremećaji oka	rijetko	- zamućen vid*
	vrlo rijetko	- smetnje vida
Poremećaji uha i labirinta	vrlo rijetko	- vrtoglavica
Srčani poremećaji	rijetko	- tahikardija*
Krvožilni poremećaji	manje često	- hipertenzija*
	rijetko	- krvarenje* - fluktuacija krvnog tlaka* - navale crvenila*
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	manje često	- dispneja*

	vrlo rijetko	- astma - bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	često	- dijareja* - mučnina* - povraćanje*
	manje često	- zatvor* - vjetрови* - gastrointestinalno krvarenje - duodenalni ulkus i perforacija - čir na želucu i perforacija
	vrlo rijetko	- gastritis* - abdominalna bol - probavne tegobe - stomatitis - melena
Poremećaji jetre i žuči (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza)	često	- povišeni jetreni enzimi*
	vrlo rijetko	- hepatitis - fulminantni hepatitis (uključujući smrtnе slučajeve) - žutica -olestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	- pruritus* - osip* - pojačano znojenje*
	rijetko	- eritem* - dermatitis*
	vrlo rijetko	- urtikarija - angioneurotski edem - edem lica - multiformni eritem - Stevens Johnson-ov sindrom - toksična epidermalna nekroliza
	nepoznato	- fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	rijetko	- otežano bolno mokrenje* - krv u mokraći*
	vrlo rijetko	- zadržavanje mokraće* - zatajenje bubrega - oligurija - intestinalni nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	- edem*
	rijetko	- malaksalost* - astenija*
	vrlo rijetko	- hipotermija

*učestalost temeljena na kliničkim ispitivanjima

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.***

4.9. Predoziranje

Simptomi nakon akutnog predoziranja nesteroidnim protuupalnim lijekovima obično su ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju, koji su općenito reverzibilni uz potpurnu njegu. Može doći do gastrointestinalnog krvarenja. Rijetko se mogu javiti hipertenzija, akutno zatajenje bubrega, depresija disanja i koma. Prijavljene su anafilaktoidne reakcije uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, koje se mogu pojaviti nakon predoziranja.

Bolesnike je potrebno liječiti simptomatskom i potpornom njegom nakon predoziranja nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Ne postoje specifični antidoti. Nema dostupnih informacija o uklanjanju nimesulida hemodijalizom, ali na temelju njegovog visokog stupnja vezanja na proteine plazme (do 97,5%) dijaliza vjerojatno neće biti korisna u slučaju predoziranja. Povraćanje i/ili aktivni ugljen (60 do 100 g u odraslih) i/ili osmotsko navlačenje vode mogu biti indicirani u bolesnika unutar 4 sata nakon ingestije sa simptomima ili nakon velikog predoziranja. Forsirana diureza, alkalizacija urina, hemodijaliza ili hemoperfuzija možda neće biti korisni zbog visokog vezanja na proteine. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim učinkom, Ostali nesteroidni pripravci ATK oznaka: M01AX17

Nimesulid je nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim i antipiretičkim svojstvima koji djeluje kao inhibitor sinteze prostaglandina blokadom enzima ciklooksigenaze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nimesulid se dobro apsorbira kada se primjenjuje oralno. Nakon pojedinačne doze od 100 mg nimesulida, vršna razina u plazmi od 3-4 mg/l postiže se u odraslih nakon 2-3 sata.

PIK = 20 - 35 mg h/l. Nije pronađena statistički značajna razlika između ovih brojk i onih uočenih nakon primjene 100 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana.

Distribucija

Do 97,5 % se veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Nimesulid se opsežno metabolizira u jetri unutar više puteva, uključujući izoenzime citokroma P450 (CYP) 2C9. Stoga postoji mogućnost interakcije lijekova pri konkomitantnoj primjeni kada se metaboliziraju putem CYP2C9 (vidjeti dio 4.5.). Glavni metabolit je parahidroksi derivat koji je također farmakološki aktivan. Vrijeme do pojave ovog metabolita u cirkulaciji je kratko (oko 0,8 sati), ali njegova konstanta stvaranja nije visoka i znatno je niža od apsorpcijske konstante nimesulida. Hidroksinimesulid je jedini metabolit koji se nalazi u plazmi i gotovo je u potpunosti konjugiran. T_{1/2} je između 3,2 i 6 sati.

Eliminacija

Nimesulid se uglavnom izlučuje urinom (približno 50 % primijenjene doze).

Samo 1-3 % se izlučuje kao nemodificirani spoj. Hidroksinimesulid, glavni metabolit, nalazi se samo kao glukoronat. Otprilike 29 % doze izluči se nakon metabolizma fecesom.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Kinetički profil nimesulida ostao je nepromijenjen u starijih osoba nakon akutnih i ponovljenih doza. U akutnom eksperimentalnom ispitivanju provedenom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) u odnosu na zdrave dobrovoljce, vršne razine nimesulida i njegovog glavnog metabolita u plazmi nisu bile veće nego u zdravih dobrovoljaca. PIK i $t_{1/2}$ beta bili su 50 % viši, ali uvijek unutar raspona kinetičkih vrijednosti uočenih kod nimesulida u zdravih dobrovoljaca. Ponovljena primjena nije uzrokovala nakupljanje u tijelu. Nimesulid je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, nimesulid je pokazao gastrointestinalnu, bubrežnu i jetrenu toksičnost.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti uočeni su embriotoksični i teratogeni učinci (skeletne malformacije, dilatacija moždanih komora) u kunića, ali ne i u štakora, pri dozama koje nisu toksične za ženku. U štakora je uočena povećana smrtnost potomaka u ranom postnatalnom razdoblju, a nimesulid je pokazao štetne učinke na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev dokuzat
hidroksipropilceluloza (E463)
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
mikrokristalična celuloza (E460)
magnezijev stearat
hidrogenirano biljno ulje

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski blister s 10, 20 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-589340773

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2025.