

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NIMETAXIN, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 100 mg nimesulidu (*Nimesulidum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrego bólu (patrz punkt 4.2).
Pierwotne bolesne miesiączkowanie.

Nimesulid powinien być przepisywany wyłącznie jako lek drugiego wyboru.
Decyzja o zastosowaniu nimesulidu powinna opierać się na klinicznej ocenie ogólnego ryzyka poszczególnych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przyjmowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia dolegliwości i objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania nimesulidu wynosi 15 dni.

NIMETAXIN, należy stosować możliwie najkrócej, jak to tylko jest możliwe, w danej sytuacji klinicznej.

Dorośli:

Zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem), po posiłkach. Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając wodą.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma konieczności zmniejszania dawki dobowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: nimesulid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz również punkt 4.3).

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat: z uwagi na określony u pacjentów dorosłych profil farmakokinetyczny i charakterystykę farmakodynamiczną nimesulidu, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek: na podstawie właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min), natomiast nimesulid jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby: stosowanie nimesulidu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na nimesulid lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, pokrzywka) po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Reakcje hepatotoksyczne w wywiadzie wywołane podaniem nimesulidu.
- Jednoczesna ekspozycja na substancje o potencjalnym działaniu uszkadzającym wątrobę.
- Uzależnienie od alkoholu, leków lub narkotyków.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, przebyte, nawracające epizody choroby wrzodowej lub krwawień z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia), krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie oraz inne czynne krwawienia i choroby przebiegające z krwawieniem.
- Ciężkie zaburzenia krzepnięcia.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Pacjenci z gorączką i (lub) objawami grypopodobnymi.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2). Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego w przypadku stwierdzenia braku korzyści wynikających z leczenia.

Podczas leczenia nimesulidem należy zalecić pacjentom powstrzymanie się od stosowania innych leków przeciwbólowych. Jednoczesne stosowanie różnych leków z grupy NLPZ nie jest zalecane.

W przypadku wystąpienia gorączki i (lub) objawów grypopodobnych w trakcie stosowania nimesulidu, produkt należy odstawić.

Wpływ na wątrobę

Rzadko, podczas stosowania nimesulidu odnotowano przypadki wystąpienia ciężkich reakcji dotyczących wątroby, w tym również niezwykle rzadkie przypadki prowadzące do zgonu (patrz również punkt 4.8). U pacjentów, u których podczas leczenia nimesulidem wystąpią objawy mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (np. jadalowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, ciemne zabarwienie

moczu) lub u których wyniki testów czynnościowych wątroby będą nieprawidłowe, należy natychmiast przerwać leczenie. U tych pacjentów nie należy ponownie stosować nimesulidu w przyszłości. Uszkodzenie wątroby, w większości przypadków jest przemijające, odnotowano nawet podczas krótkotrwałego stosowania nimesulidu.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacje

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą wystąpić w każdym momencie leczenia nimesulidem, z objawami ostrzegawczymi lub podobnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie. W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia należy bezzwłocznie odstawić nimesulid. Nimesulid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego, w tym z chorobą wrzodową w wywiadzie, po przebytych krwawieniach z przewodu pokarmowego, z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub chorobą Cohna.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, zwłaszcza jeżeli było powikłane krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich osób leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych skutecznych dawek. U takich pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym na błonę śluzową żołądka (np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których występują działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać lekarzowi wszystkie nieprawidłowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza na początku leczenia.

Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, w szczególności kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Nimesulid może zaburzać czynność płytek krwi, z tego względu należy zachować ostrożność podczas podawania go pacjentom ze skazą krwotoczną (patrz również punkt 4.3). Należy jednak pamiętać, że nimesulid nie może zastępować kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na występowanie objawów niepożądanych po podaniu leków z grupy NLPZ, w tym na występowanie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, zaburzeń czynności nerek, serca i wątroby. Z tego względu zalecane jest prowadzenie dokładniejszej obserwacji klinicznej w przypadku pacjentów z tej grupy.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania nimesulidu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni nimesulidem bardzo rozważnie. Podobną rozważność należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego

leczenia pacjentów z czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek lub serca, gdyż stosowanie nimesulidu może spowodować pogorszenie czynności nerek. W przypadku pogorszenia czynności nerek należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego (patrz również punkt 4.5).

Wpływ na skórę

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji występuje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego NIMETAXIN po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki, uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub innych objawów nadwrażliwości.

Wpływ na płodność

Stosowanie nimesulidu może prowadzić do zaburzeń płodności u kobiet; z tego względu nie należy stosować tego produktu leczniczego u kobiet planujących ciążę. W przypadku kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub diagnozowanych z powodu niepłodności, należy rozważyć przerwanie leczenia nimesulidem (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy NIMETAXIN zawiera laktozę jednowodną

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w zakresie parametrów farmakodynamicznych

U pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe o podobnym działaniu lub kwas acetylosalicylowy podczas leczenia nimesulidem zwiększa się ryzyko wystąpienia krwawień. Z tego względu takie połączenia nie są zalecane (patrz również punkt 4.4), i są przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia (patrz również punkt 4.3). Jeśli takiego połączenia nie można uniknąć, należy uważnie monitorować parametry układu krzepnięcia.

U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zwiększa się ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2).

Leki antyagregacyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs)

Zwiększone jest ryzyko krwawienia z żołądka i (lub) dwunastnicy (patrz punkt 4.4).

Farmakodynamiczne/farmakokinetyczne interakcje z lekami moczopędnymi

U zdrowych pacjentów nimesulid powodował przemijające zmniejszenie wpływu furosemidu na wydalanie sodu oraz w mniejszym stopniu, potasu a także zmniejszał jego działanie diuretyczne. Jednoczesne stosowanie nimesulidu i furosemidu powodowało zmniejszenie (o około 20%) pola powierzchni pod krzywą (AUC) i całkowitego wydalania furosemidu, pozostając bez wpływu na jego klirens nerkowy.

Jednoczesne stosowanie furosemidu i nimesulidu wymaga zachowania ostrożności u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia niewydolności serca lub nerek, co opisano w punkcie 4.4.

Interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami

Istnieją doniesienia, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają wydalanie litu, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia stężenia litu w osoczu i wystąpienia toksyczności litu. W przypadku stosowania nimesulidu u pacjenta otrzymującego lit, należy monitorować stężenie litu we krwi pacjenta.

Przeprowadzono również badania w warunkach *in vivo*, dotyczące możliwości wystąpienia interakcji farmakokinetycznych nimesulidu z glibenklamidem, teofliną, warfaryną, digoksyną, cymetydyną i lekami zobojętniającymi (tj. połączeniem wodorotlenku glinu i magnezu). Nie stwierdzono występowania istotnych klinicznie interakcji.

Nimesulid hamuje izoenzym CYP2C9. Podczas stosowania nimesulidu może wystąpić zwiększenie stężenia w osoczu leków będących substratami tego enzymu.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania nimesulidu w czasie krótszym niż 24 godziny przed lub po podaniu metotreksatu, gdyż może to powodować zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy, nasilając tym samym jego toksyczność.

Ze względu na wpływ wywierany na prostaglandyny nerkowe, inhibitory syntetazy prostaglandyn takie jak nimesulid mogą zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny.

Wpływ innych leków na nimesulid

Badania prowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że nimesulid wypierany jest z miejsc wiązania z białkami przez tolbutamid, kwas salicylowy oraz kwas walproinowy. Jednak, pomimo potencjalnego wpływu na stężenie tego produktu leczniczego w surowicy, opisane interakcje nie wykazywały znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie nimesulidu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Podobnie jak inne NLPZ, nimesulid nie jest zalecany u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.4). Podobnie jak w przypadku innych NLPZ o potwierdzonym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn, podawanie nimesulidu może prowadzić do przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla (*ductus arteriosus*) i nadciśnienia płucnego u płodu, skąpomoczu, małowodzia, zwiększenia ryzyka krwawień, atonii macicy oraz obrzęków obwodowych. Odnotowano pojedyncze przypadki niewydolności nerek u noworodków urodzonych przez kobiety przyjmujące nimesulid w późnym okresie ciąży.

Badania przeprowadzone na królikach wykazały występowanie nietypowego wpływu toksycznego na reprodukcję (patrz punkt 5.3); brak wystarczających danych dotyczących stosowania nimesulidu u kobiet w ciąży. Z tego względu potencjalne zagrożenia u ludzi pozostają nieznane i nie zaleca się stosowania nimesulidu u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Brak badań, czy nimesulid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nimesulid jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu nimesulidu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak pacjenci, u których podczas stosowania nimesulidu występują zawroty głowy lub senność powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymienione działania niepożądane odnotowane podczas kontrolowanych badań klinicznych* (przeprowadzonych z udziałem około 7 800 pacjentów) oraz w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem terapii, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	rzadko	niedokrwistość*, eozynofilia*
	bardzo rzadko	małopłytkowość, pancytopenia, plamica
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	nadwrażliwość*
	bardzo rzadko	anafilaksja
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	rzadko	hiperkaliemia*
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	rzadko	lęk*, niepokój*, koszmary senne*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	zawroty głowy*
	bardzo rzadko	ból głowy, senność, encefalopatia (zespół Reye'a)
<i>Zaburzenia oka</i>	rzadko	niewyraźne widzenie*
	bardzo rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	bardzo rzadko	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	rzadko	tachykardia*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	niezbyt często	nadciśnienie tętnicze*
	rzadko	krwawienia*, zmiany ciśnienia tętniczego*, uderzenia gorąca*
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	niezbyt często	duszność*
	bardzo rzadko	astma, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	biegunka*, nudności*, wymioty*
	niezbyt często	zaparcia*, wzdęcia*, zapalenie błony śluzowej żołądka*, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja dwunastnicy, owrzodzenie i perforacja żołądka
	bardzo rzadko	ból brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, smoliste stolce
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	świąd*, wysypka*, zwiększona potliwość*
	rzadko	rumień*, zapalenie skóry*

	bardzo rzadko	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	rzadko	bolesne oddawanie moczu*, krwiomocz*, zatrzymanie moczu*
	bardzo rzadko	niewydolność nerek, skąpomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	obrzęki*
	rzadko	złe samopoczucie*, osłabienie*
	bardzo rzadko	obniżenie temperatury ciała
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)</i>	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, piorunujące zapalenie wątroby (w tym przypadki śmiertelne), żółtaczką, cholestaza
	często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*częstość podana w oparciu o wyniki badań klinicznych

Najczęściej obserwowano działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego. Owrzodzenie żołądka, perforacje i krwawienia, niektóre ze skutkiem śmiertelnym obserwowano szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu nimesulidu występowały: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból w podbrzuszu, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy oraz choroby Crohna (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwowano następujące działania niepożądane:

- obrzęki, nadciśnienie i niewydolność serca;
- reakcje pęcherzowe łącznie z zespołem Stevensa-Johnsona i martwicą toksyczno-rozplywną naskórka (bardzo rzadko).

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych podczas stosowania NLPZ.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania NLPZ są zwykle ograniczone do śpiączki, senności, nudności, wymiotów oraz bólu w nadbrzuszu i na ogół przemijają po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Może wystąpić krwawienie z żołądka i jelit. W rzadkich przypadkach może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zahamowanie czynności oddechowej lub śpiączka. Opisywano przypadki

wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu terapeutycznych dawek NLPZ, te same reakcje mogą być również następstwem przedawkowania.

Po przedawkowaniu leków z grupy NLPZ, pacjenci powinni być poddani leczeniu objawowemu i podtrzymującemu. Nie ma specyficznego antidotum. Nie ma dostępnych informacji dotyczących możliwości usuwania nimesulidu hemodializą, ale na podstawie dużego stopnia wiązania produktu leczniczego z białkami osocza (do 97,5%), przydatność hemodializy w leczeniu przedawkowania wydaje się być mało prawdopodobna. W ciągu 4 godzin od spożycia produktu leczniczego z wystąpieniem objawów lub po przyjęciu dużych dawek produktu leczniczego zalecane jest wywołanie wymiotów i (lub) podanie węgla aktywowanego (60 g do 100 g pacjentom dorosłym) i (lub) stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających. Wymuszona diureza, alkalizacja moczu, hemodializa lub hemoperfuzja mogą okazać się nieskuteczne ze względu na duży stopień wiązania produktu leczniczego z białkami. Należy monitorować czynność wątroby i nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne
kod ATC: M01AX17.

Nimesulid jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym będącym inhibitorem cyklooksygenazy - enzymu biorącego udział w syntezie prostaglandyn.

W przeciwieństwie do klasycznych NLPZ, nimesulid działa głównie w miejscu występowania odczynu zapalnego i hamuje głównie COX2, a w mniejszym stopniu COX1, w ten sposób hamując powstawanie patogennych prostaglandyn o działaniu prozapalnym. Ze względu na słaby odczyn kwaśny (pH 6,5), stopień zatrzymywania nimesulidu w błonie śluzowej żołądka jest niewielki, dzięki czemu dochodzi jedynie do niewielkiego stopnia uszkodzenia błony śluzowej. Właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe leku są związane z wpływem na proces zapalny, natomiast nimesulid nie wpływa na ośrodki bólowe i termoregulacji w ośrodkowym układzie nerwowym oraz na mechanizmy regulujące te funkcje w tkance mózgowej. Nimesulid blokuje uwalnianie histaminy z komórek tucznych, hamuje syntezę enzymów: elastazy, metaloproteinazy i kolagenozy, w ten sposób zapobiegając uszkodzeniu chrząstki. Dodatkowo, hamując uwalnianie czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF- α), nimesulid zmniejsza uwrażliwiające na ból działanie kinin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Nimesulid dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg nimesulidu maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 3 do 4 mg/l osiągnięte jest u osób dorosłych po upływie 2 do 3 godzin. AUC wynosi 20 do 35 mg/godz./l. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi wartościami, a uzyskanymi w przypadku podawania produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 7 kolejnych dni.

Dystrybucja

Nimesulid w maksymalnie 97,5% wiąże się z białkami osocza. Po podaniu doustnym przenika przez błonę maziową i w ciągu 3 – 12 godzin osiąga wyższe stężenie w płynie maziowym od stężenia w osoczu krwi. Po zażyciu 1 tabletki 100 mg stężenie nimesulidu w narządach rozrodczych kobiety osiąga wartości 35 –

50% stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji nimesulidu waha się w zakresie od 0,18 do 0,39 l/kg. U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby, stopień wiązania z białkami osocza jest obniżony.

Metabolizm

Nimesulid jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, z wykorzystaniem licznych szlaków metabolicznych, w tym izoenzymów cytochromu P450 (CYP) 2C9. Z tego względu istnieje potencjalna możliwość interakcji podczas jednoczesnego stosowania nimesulidu z lekami metabolizowanymi z udziałem CYP2C9 (patrz punkt 4.5). Głównym metabolitem nimesulidu jest pochodna parahydroksylowa, która jest także czynna farmakologicznie. Opóźnienie pojawienia się tego metabolitu w krążeniu jest niewielkie (około 0,8 godziny), ale jego stała tworzenia nie jest duża i jest wyraźnie mniejsza niż stała wchłaniania nimesulidu. Hydroksynimesulid jest jedynym metabolitem wykrywanym w osoczu i występuje niemal w całości związany. $T_{1/2}$ waha się między 3, 2 a 6 godzin.

Eliminacja

Nimesulid jest wydalany głównie w moczu (około 50% podanej dawki). Jedynie 1 do 3% nimesulidu wydalane jest w postaci niezmienionej. Hydroksynimesulid, główny metabolit nimesulidu, występuje wyłącznie w postaci glukuronianu. Około 29% dawki po uprzedniej przemianie jest wydalane z kałem.

Profil farmakokinetyczny nimesulidu u pacjentów w podeszłym wieku nie ulega zmianie ani w przypadku dawek pojedynczych, ani wielokrotnych.

W badaniu eksperymentalnym dotyczącym pojedynczego podania produktu leczniczego, przeprowadzonym u pacjentów z nieznaczną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenia maksymalne nimesulidu i jego głównego metabolitu nie były wyższe niż u zdrowych ochotników.

AUC i $t_{1/2\beta}$ były o 50% wyższe, ale zawsze mieściły się w granicach wartości obserwowanych w grupie zdrowych ochotników. Wielokrotne podawanie nie powodowało kumulacji produktu leczniczego.

Nimesulid jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniły szczególnych zagrożeń dla ludzi. W trakcie badań dotyczących toksycznego działania po podaniu wielokrotnym nimesulidu stwierdzono, że może on uszkadzać żołądek, jelita, nerki i wątrobę. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, przeprowadzonych na królikach, po podaniu samicom dawek nie mających działania toksycznego zaobserwowano działanie embriotoksyczne i teratogenne (zaburzenia rozwojowe kośćca i poszerzenie komór mózgu). Takiego działania nie zaobserwowano u szczurów, u których stwierdzono natomiast zwiększenie śmiertelności potomstwa we wczesnym okresie poporodowym oraz niekorzystny wpływ nimesulidu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Skrobia żelowana (kukurydziana),

Hypromeloza,
Dokuzynian sodu,
Kroskarmeloza sodowa,
Magnezu stearynian,
Krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w blistrze ze sztywnej, białej, nieprzezroczystej folii Aluminium/ PVC.
1, 2 lub 3 blistry w pudełku tekturowym wraz z ulotką informacyjną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.
ul. Poleczki 12, 02-822 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO