

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Minesulin, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 100 mg nimesulidu (*Nimesulidum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 150,60 mg
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy jasnożółtej, okrągłe, obustronnie płaskie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

Nimesulid należy przepisywać wyłącznie jako leczenie drugiego rzutu.
Decyzję o zastosowaniu nimesulidu należy podejmować na podstawie indywidualnej dla każdego pacjenta oceny całkowitego ryzyka (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Przyjmowanie leku przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania nimesulidu wynosi 15 dni.
Minesulin należy stosować najkrócej, jak to tylko jest możliwe w danej sytuacji klinicznej.

Dawkowanie

Dorośli:

100 mg dwa razy na dobę po posiłkach.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Dzieci i młodzież

Dzieci (< 12 lat): Minesulin jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz też punkt 4.3).

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

Zaburzenie czynności nerek:

Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne leku, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min), natomiast ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stanowi przeciwwskazanie do podawania produktu leczniczego Minesulin (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby:

Zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania nimesulidu (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na nimesulid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, pokrzywka) na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Objawy uszkodzenia wątroby wywołane podaniem nimesulidu w wywiadzie.
- Jednoczesna ekspozycja na substancje o potencjalnym działaniu uszkodzającym wątrobę.
- Uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji odurzających.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, przebyte, nawracające epizody choroby wrzodowej lub krwawień z przewodu pokarmowego, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie oraz inne czynne krwawienia i choroby przebiegające z krwawieniem.
- Ciężkie zaburzenia krzepnięcia.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Pacjenci z gorączką i (lub) objawami grypopodobnymi.
- Dzieci poniżej 12 lat.
- Trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć, stosując nimesulid przez możliwie najkrótszy okres.

W przypadku braku spodziewanej skuteczności leczenie należy przerwać.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Minesulin z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy czas konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Rzadko po podawaniu nimesulidu opisywano wystąpienie ciężkich reakcji dotyczących wątroby, w tym również niezwykle rzadkie przypadki prowadzące do zgonu (patrz również punkt 4.8).

U pacjentów, u których w czasie podawania nimesulidu wystąpią objawy mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (m.in. jądłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie nadmiernego zmęczenia, ciemne zabarwienie moczu) lub u których stwierdzone zostaną nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, leczenie należy natychmiast przerwać. U takich pacjentów nie należy ponownie podawać nimesulidu w przyszłości. Uszkodzenie wątroby, w większości przypadków przemijające, opisywano nawet po krótkotrwałym podawaniu nimesulidu.

Pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Minesulin należy zalecić powstrzymanie się od stosowania innych leków przeciwbólowych. Równoczesne przyjmowanie innych produktów z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie jest zalecane.

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego mogą wystąpić w każdym momencie leczenia z lub bez objawów ostrzegawczych lub zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego, nimesulid należy bezzwłocznie odstawić. Należy zachować ostrożność w przypadku

podawania nimesulidu pacjentom z zaburzeniami przewodu pokarmowego, w tym z chorobą wrzodową żołądka w wywiadzie, po przebytych krwawieniach z przewodu pokarmowego, z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się śmiercią, raportowane są w przypadku wszystkich NLPZ.

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 przeciw płytkowe, w szczególności kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

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 rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

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 Minesulin po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki, uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub innych objawów nadwrażliwości.

Jeżeli podczas stosowania nimesulidu wystąpią objawy grypopodobne i (lub) gorączka, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zachować ostrożność również w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub serca, gdyż zastosowanie nimesulidu może w tych przypadkach spowodować pogorszenie czynności nerek. W przypadku pogorszenia czynności nerek leczenie należy bezzwłocznie przerwać (patrz również punkt 4.5).

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.

Ponieważ nimesulid może zaburzać czynność płytek krwi, 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.

Produkt leczniczy Minesulin zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe o podobnym działaniu albo kwas acetylosalicylowy w czasie leczenia produktem leczniczym Minesulin zwiększa się ryzyko wystąpienia krwawień.

Z tego względu takie połączenia nie są zalecane (patrz również punkt 4.4) i są całkowicie przeciwwskazane u chorych z 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 4.4).

Leki antyagregacyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs)

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

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie leków hamujących cyklooksygenazę i ACE inhibitorów lub antagonistów receptora angiotensyny II może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek (łącznie z możliwością ostrej niewydolności nerek), która zazwyczaj jest przemijająca. Należy o tym pamiętać w przypadku podawania nimesulidu łącznie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II. Szczególnie u osób w podeszłym wieku, jednoczesne stosowanie wymaga zachowania środków ostrożności.

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów oraz kontrolować czynność nerek na początku jednoczesnego stosowania tych leków.

Farmakodynamiczne /farmakokinetyczne interakcje z lekami moczopędnymi

U zdrowych pacjentów nimesulid powodował przemijające osłabienie działania diuretycznego furosemidu, a także osłabiał jego wpływ na wydalanie sodu oraz potasu (w mniejszym stopniu). Równoczesne podawanie nimesulidu i furosemidu powodowało zmniejszenie (o około 20%) pola pod krzywą (AUC) i całkowitego wydalania furosemidu, pozostając bez wpływu na jego klirens nerkowy. Jednoczesne podawanie furosemidu i nimesulidu u pacjentów będących w grupie ryzyka wystąpienia niewydolności krążenia lub nerek wymaga zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami

Istnieją doniesienia, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają wydalanie litu, czego następstwem jest zwiększenie jego stężenia w surowicy oraz wystąpienie objawów zatrucia.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Minesulin u pacjentów otrzymujących sole litu, należy monitorować stężenie litu w surowicy.

Przeprowadzono badania dotyczące możliwości wystąpienia interakcji farmakokinetycznych nimesulidu z glibenklamidem, teofiliną, warfaryną, digoksyną, cymetydyną i środkami o działaniu zobojętniającym (m.in. połączenia wodorotlenku glinu i magnezu) w warunkach *in vivo*. Z klinicznego punktu widzenia nie stwierdzono istotnych interakcji.

Nimesulid hamuje izoenzym CYP2C9. Podczas stosowania produktu leczniczego Minesulin może dochodzić do zwiększenia stężenia w surowicy leków będących substratami dla 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 w ten sposób jego działanie toksyczne.

Inhibitory syntetazy prostaglandyn, takie jak nimesulid z uwagi na wpływ wywierany na prostaglandyny nerkowe, mogą zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny.

Wpływ innych leków na nimesulid

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Minesulin jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak inne NLPZ, produkt leczniczy Minesulin nie jest zalecany do stosowania u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.4).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zaburzenia implantacji lub obumarcia embrionu lub płodu.

Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu, włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego.

Działanie hamujące na syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu lub płodu.

Dane z badań farmakoepidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia i zaburzeń budowy serca oraz wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży.

Całkowite ryzyko zaburzeń budowy układu sercowo-naczyniowego zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia. Ponadto, w badaniach prowadzonych na królikach, stwierdzono występowanie nietypowego działania embriotoksycznego nimesulidu (patrz punkt 5.3).

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania leków zawierających nimesulid u kobiet w ciąży. Z tego powodu potencjalne zagrożenia u ludzi pozostają nieznane, toteż nie zaleca się przepisywania nimesulidu kobietom w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, wykazujących działanie hamujące syntezę prostaglandyn, podawanie nimesulidu może prowadzić do przedwczesnego zamykania przewodu tętniczego i wystąpienia nadciśnienia płucnego u płodu, skąpomoczu, małowodzia, zwiększenia ryzyka krwawień, atonii macicy oraz nasilenia obrzęków obwodowych. Opisywano pojedyncze przypadki niewydolności nerek u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące w późnym okresie ciąży nimesulid.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem.
- kobietę i płód pod koniec ciąży na:
- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek,
 - hamowanie skurczów macicy, co może powodować opóźnianie lub przedłużanie porodu.

W związku z tym Minesulin jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nimesulid przenika do mleka kobiecego. Minesulin jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Stosowanie nimesulidu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania nimesulidu.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Minesulin na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, u których w czasie przyjmowania produktu leczniczego Minesulin występują zawroty głowy, zburzenia równowagi lub senność powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

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.

Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych* (przeprowadzonych z udziałem około 7800 pacjentów) oraz monitorowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Niedokrwistość* Eozynofilia*
	Bardzo rzadko	Małopłytkowość Pancytopenia Plamica
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość*
	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Lęk* Niepokój* Koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Bóle głowy Senność Encefalopatia (zespół Reye'a)
Zaburzenia oka	Rzadko	Zamazane widzenie*
	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Rzadko	Tachykardia*
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze*
	Rzadko	Krwawienia* Zmiany ciśnienia tętniczego* Uderzenia gorąca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność*
	Bardzo rzadko	Astma Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	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	Bóle brzucha Niestrawność Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Smoliste stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby Piorunujące zapalenie wątroby (włączając przypadki zgonów) Żółtaczka Cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd* Wysypka* Nasilenie obrzęków Zwiększona potliwość*
	Rzadko	Rumień* Zapalenie skóry*
	Bardzo rzadko	Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy Obrzęk twarzy Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Bolesne oddawanie moczu* Krwimocz* Zatrzymanie moczu*
	Bardzo rzadko	Niewydolność nerek Skąpomocz Śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęki*
	Rzadko	Złe samopoczucie* Osłabienie *
	Bardzo rzadko	Nadmierne obniżenie temperatury ciała
*częstość oceniana na podstawie badań klinicznych		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9. Przedawkowanie

Objawami ostrego przedawkowania NLPZ są zwykle: śpiączka, senność, nudności, wymioty oraz ból w nadbrzuszu i na ogół objawy ustępują po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. W rzadkich przypadkach może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. W rzadkich przypadkach może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zatrzymanie oddechu lub śpiączka. Opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu terapeutycznych dawek NLPZ, te same reakcje mogą być również następstwem przedawkowania.

Leczenie przedawkowania NLPZ obejmuje postępowanie objawowe i podtrzymujące. Nie ma specyficznego antidotum. Dotychczas brak danych dotyczących możliwości usuwania nimesulidu przy pomocy hemodializy, ale jeśli uwzględnić duży stopień wiązania tego leku z białkami osocza (do 97,5%), przydatność hemodializ w leczeniu przedawkowania wydaje się być raczej wątpliwa.

W przypadku wczesnej fazy zatrucia (do 4 godzin) oraz zatrucia dużymi dawkami leków zalecane jest wywołanie wymiotów i podawanie węgla aktywowanego (od 60 mg do 100 g u dorosłych pacjentów) i (lub) stosowanie osmotycznych leków przeczyszczających. Takie metody postępowania, jak wymuszona diureza, alkalizacja moczu, hemodializa lub hemoperfuzja mogą okazać się nieskuteczne ze względu na duży stopień wiązania leku z białkami. Należy monitorować czynność wątroby i nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne

Kod ATC: M 01 AX 17

Nimesulid jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym, którego mechanizm działania polega na hamowaniu czynności cyklooksygenazy, enzymu biorącego udział w syntezie prostaglandyn.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Do 97,5 % leku wiąże się z białkami.

Metabolizm

Nimesulid jest w większości metabolizowany w wątrobie, przy wykorzystaniu licznych szlaków metabolicznych, włączając w to izoenzymy CYP2C9 cytochromu P-450. Ma to znaczenie w przypadku równoczesnego podawania innych leków metabolizowanych z udziałem CYP2C9, gdyż w takim przypadku może dojść do wystąpienia interakcji (patrz punkt 4.5). Głównym metabolitem leku jest jego pochodna parahydroksylowa, wykazująca aktywność farmakologiczną. 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 wykrywany w osoczu i jest on niemal w całości związany. $T_{0,5}$ waha się między 3,2 a 6 godzin.

Eliminacja

Nimesulid jest wydalany głównie w moczu (około 50% podanej dawki). Jedynie 1-3% nimesulidu wydalane jest w postaci niezmienionej. Hydroksynimesulid, główny metabolit, występuje wyłącznie w postaci glukuronianu. Około 29% dawki po uprzedniej przemianie jest wydalane z kałem. Profil farmakokinetyczny nimesulidu u chorych w podeszłym wieku nie ulega zmianie ani w przypadku dawek pojedynczych ani powtarzanych.

W badaniu eksperymentalnym, w którym porównywano kinetykę nimesulidu u pacjentów z nieznaczną lub małą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) z profilem stwierdzonym u zdrowych ochotników, nie stwierdzono występowania większych stężeń maksymalnych nimesulidu ani jego głównego metabolitu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. AUC i $T_{0,5 \text{ beta}}$ były o 50 % wyższe, ale zawsze mieściły się w granicach wartości obserwowanych w grupie zdrowych ochotników. Powtarzane dawki nie powodowały kumulacji leku. Niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania nimesulidu (patrz punkt 4.3).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w trakcie badań przedklinicznych obejmujących ocenę bezpieczeństwa stosowania, toksyczność w przypadku stosowania powtarzanych dawek, działania mutagennego i rakotwórczego nie ujawniły szczególnych zagrożeń dla ludzi.

W trakcie badań nad toksycznym działaniem powtarzanych dawek nimesulidu stwierdzono, że może wywoływać działanie uszkadzające nerki, wątrobę i przewód pokarmowy.

W badaniach mających ocenić wpływ leku na zdolność rozrodczą obserwowano działanie embriotoksyczne i teratogenne u królików (zaburzenia rozwojowe szkieletu, poszerzenie układu komorowego mózgu) w przypadku podawania dawek nie wywołujących działania toksycznego u matek. Objawów tych nie obserwowano u szczurów, u których stwierdzono natomiast zwiększenie śmiertelności potomstwa we wczesnym okresie poporodowym oraz obniżenie płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloksrobia sodowa typ A

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku

10 szt. - 1 blister po 10 szt.

30 szt. - 3 blistry po 10 szt.

Fiolki ze szkła oranżowego

30 szt. – 1 fiolka po 30 szt.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpnia.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudnia 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO