

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Coxtral
100 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg nimesulidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 146 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Svetložlté, okrúhle a bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
Rozmery tabliet sú 5,0 až 5,3 mm (hrúbka) a $10,0 \pm 0,1$ mm (priemer).

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej bolesti (pozri časť 4.2).
Primárna dysmenorea.

Nimesulid sa má predpisovať iba ako liečba druhej línie. Rozhodnutie týkajúce sa predpisovania nimesulidu má byť založené na zhodnotení celkových rizík u jednotlivého pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

Coxtral je indikovaný pre dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Coxtral sa má užívať čo najkratšie, ako je možné, podľa klinickej situácie. Navyše, nežiaduce účinky možno minimalizovať používaním minimálnej účinnej dávky počas čo najkratšej dĺžky trvania liečby, ktorá je potrebná na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Maximálna dĺžka trvania liečebného cyklu nimesulidom je 15 dní.

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov
Jedna 100 mg tableta dvakrát denne.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné žiadne zníženie denného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Deti (< 12 rokov): Coxtral je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri tiež časť 4.3).

Dospievajúci (vo veku od 12 do 18 rokov): na základe kinetického profilu u dospelých a na základe farmakodynamických vlastností nimesulidu nie je u týchto pacientov potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetiky nie je u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek

(klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) potrebná žiadna úprava dávkovania, zatiaľ čo v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je Coxtral kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je použitie Coxtralu kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Coxtral sa odporúča užívať po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reakcie z precitlivosti (napr. bronchospazmus, rinitída, urtikária, nazálne polypy) na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) v anamnéze.
- Hepatotoxické reakcie na nimesulid v anamnéze.
- Súbežná expozícia iným potenciálne hepatotoxickým liečivám.
- Alkoholizmus, drogová závislosť.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID v anamnéze.
- Aktívny rekurentný peptický vred/hemorágia (dve alebo viaceré zreteľné epizódy potvrdenej ulcerácie alebo krvácania) alebo ich anamnéza.
- Cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné aktívne krvácanie alebo krvácavé stavy.
- Závažné poruchy koagulácie.
- Závažné zlyhávanie srdca.
- Závažná porucha funkcie obličiek.
- Porucha funkcie pečene.
- Pacienti s horúčkou a/alebo príznakmi podobnými chrípke.
- Deti vo veku menej ako 12 rokov.
- Tretí trimester gravidity a dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežnému užívaniu Coxtralu s NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 sa má vyhnúť. Navyše, pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhli súbežnému užívaniu ďalších analgetík.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať používaním minimálnej účinnej dávky počas čo najkratšej doby, ktorá je potrebná na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2).

Liečba sa má ukončiť, ak sa nepozoruje žiadny prínos.

Hepatálne účinky

Pri Coxtrale sa zriedkavo hlásilo, že sa spájal so závažnými hepatálnymi reakciami vrátane veľmi zriedkavých fatálnych prípadov (pozri tiež časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa počas liečby

Coxtralom objavia príznaky zhodujúce sa s poškodením pečene (napr. anorexia, nevoľnosť, vracanie, abdominálna bolesť, únava, tmavý moč) alebo u pacientov, u ktorých sa objavia neobvyklé výsledky testov funkcie pečene, sa má liečba ukončiť. U týchto pacientov sa liečba nimesulidom nemá opätovne začať. Po krátkodobej expozícii liečivu sa hlásilo poškodenie pečene, vo väčšine prípadov reverzibilné.

Pacienti užívajúci nimesulid, u ktorých sa objaví horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke, majú liečbu ukončiť.

Gastrointestinálne účinky

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia a perforácia: Pri liečbe všetkými NSAID sa kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo anamnézou predchádzajúcich GI udalostí alebo bez nich, hlásili GI krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

Riziko GI krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID, u pacientov s vredmi v anamnéze, najmä v prípade vredov komplikovaných hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších osôb. Títo pacienti majú liečbu začať najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liečivami, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba protektívnymi liečivami (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, obzvlášť staršie osoby, majú nahlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (predovšetkým GI krvácanie), najmä v úvodných štádiách liečby.

Gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia/perforácia sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby s varovnými príznakmi alebo anamnézou predchádzajúcich gastrointestinálnych udalostí alebo bez nich. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba nimesulidom sa má ukončiť. U pacientov s gastrointestinálnymi poruchami zahŕňajúcimi peptické vredy, gastrointestinálnu hemorágiu, ulceróznu kolitídu alebo Crohnovu chorobu v anamnéze, sa má nimesulid používať s opatrnosťou.

U pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antitrombotiká, ako napríklad kyselina acetylsalicylová, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich Coxtral objaví GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť. Pacientom s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) v anamnéze sa majú NSAID podávať s opatrnosťou, keďže môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (pozri časť 4.8).

Starší pacienti: Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä v prípade gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). Odporúča sa preto vhodné klinické sledovanie.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje vhodné sledovanie a poučenie, keďže v súvislosti s liečbou NSAID sa hlásili retencia tekutín a edém.

Údaje z klinického skúšania a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a počas dlhodobej liečby) sa môže spájať s mierne zvýšeným rizikom arteriových trombotických udalostí (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody). K dispozícii nie je dostatok údajov na to, aby bolo možné toto riziko vylúčiť pri Coxtrale.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca, preukázanou ischemickou chorobou srdca, periférnym ochorením artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť Coxtralom iba po starostlivom zvážení. Starostlivo zvážiť sa má podobne aj začatie dlhodobej liečby u

pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Vzhľadom na to, že nimesulid môže zasahovať do funkcie trombocytov, má sa používať s opatrnosťou u pacientov s hemoragickou diatézou (pozri tiež časť 4.3). Liečba Coxtralom však nie je náhradou kardiovaskulárnej profylaxie za kyselinu acetylsalicylovú.

Renálne účinky

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo srdca je potrebná opatrnosť, keďže použitie Coxtralu môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. V prípade zhoršenia sa má liečba ukončiť (pozri tiež časť 4.5).

Kožné reakcie

V súvislosti s použitím NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné reakcie zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu, pričom niektoré z nich boli fatálne (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko vzniku týchto reakcií v skorej fáze liečby, pričom k nástupu reakcie dochádza vo väčšine prípadov v priebehu prvého mesiaca liečby. Liečba Coxtralom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo akomkoľvek inom prejave precitlivenosti.

Po použití nimesulidu boli hlásené prípady fixného liekového exantému (*fixed drug eruption*, FDE). U pacientov s anamnézou FDE súvisiacou s nimesulidom sa nemá nimesulid znovu podávať (pozri časť 4.8).

Účinky na fertilitu

Použitie Coxtralu môže poškodiť fertilitu u žien a neodporúča sa u žien pokúšajúcich sa otehotniť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre neplodnosť, sa má zväziť ukončenie liečby Coxtralom (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)

Kombinované použitie Coxtralu s inými nesteroidovými protizápalovými liekmi zahŕňajúcimi kyselinu acetylsalicylovú podávanú v protizápalových dávkach (≥ 1 g pri jednorazovom užití alebo ≥ 3 g ako celkovú dennú dávku) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá

NSAID môžu zosilňovať účinky antikoagulancií, ako je warfarín (pozri časť 4.4). Pacienti užívajúci warfarín alebo podobné antikoagulanciá majú pri liečbe Coxtralom zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Táto kombinácia sa preto neodporúča (pozri tiež časť 4.4) a je kontraindikovaná u pacientov so závažnými poruchami koagulácie (pozri tiež časť 4.3). Ak sa tejto kombinácii nie je možné vyhnúť, má sa starostlivo sledovať antikoagulačná aktivita.

Antitrombotiká a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Diuretiká, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítory ACE) a antagonisty angiotenzínu II (AIIA)

NSAID môžu znížiť účinnosť diuretik a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie inhibítora ACE a inhibítorov cyklooxygenázy viesť k progresii zhoršenia funkcie obličiek vrátane možnosti akútnej insuficiencie obličiek, ktorá je zvyčajne reverzibilná.

Výskyt týchto interakcií sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí musia užívať Coxtral spolu s inhibítormi ACE alebo AIIA. V dôsledku toho sa má táto kombinácia liečiv podávať s opatnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú dodržiavať dostatočnú hydratáciu a má sa analyzovať potreba sledovania funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Farmakokinetické interakcie: účinok nimesulidu na farmakokinetiku iných liečiv

Furosemid

U zdravých osôb nimesulid prechodne znižuje účinok furosemidu na exkréciu sodíka a v menšej miere aj na exkréciu draslíka a znižuje diuretickú odpoveď.

Súbežné podanie nimesulidu a furosemidu vedie k zníženiu (približne o 20 %) AUC a kumulatívnej exkrécie furosemidu bez ovplyvnenia jeho renálneho klírensu.

U citlivých pacientov s renálnymi poruchami alebo poruchami srdca súbežné použitie furosemidu a Coxtralu vyžaduje opatnosť, ako je opísané v časti 4.4.

Lítium

Pri nesteroidových protizápalových liekoch sa hlásilo, že znižujú klírens lítia, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám a zvýšenej toxicite lítia. Ak sa Coxtral predpisuje pacientovi liečenému lítium, koncentrácie lítia sa majú starostlivo sledovať.

V štúdiách *in vivo* sa tiež skúmali potenciálne farmakokinetické interakcie s glibenklamidom, teofylínom, warfarínom, digoxínom, cimetidínom a antacidami (napr. kombinácia hydroxidu hlinitého a horečnatého). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.

Nimesulid inhibuje CYP2C9. Pri súbežnom použití s Coxtralom môžu byť plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu, zvýšené. Ak sa nimesulid použije menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, je potrebná opatnosť, pretože koncentrácia metotrexátu v sére sa môže zvýšiť a toxicita tohto liečiva sa preto môže zvýšiť.

V dôsledku svojho účinku na renálne prostaglandíny môžu inhibítory prostaglandín-syntetázy, ako je nimesulid, zvyšovať nefrotoxicitu cyklosporínu.

Farmakokinetické interakcie: účinok iných liečiv na farmakokinetiku nimesulidu

Štúdie *in vitro* preukázali vytesňovanie nimesulidu z väzbových miest účinkom tolbutamidu, kyseliny salicylovej a kyseliny valproovej. Aj napriek možnému účinku na plazmatické koncentrácie sa však pri týchto interakciách nepreukázala klinická významnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie Coxtralu je kontraindikované v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

Rovnako ako iné NSAID, aj Coxtral sa neodporúča ženám pokúšajúcim sa otehotniť (pozri časť 4.4).

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať negatívny vplyv na graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývin. Výsledky epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov v prvom štádiu gravidity. Absolútne riziko srdcových malformácií sa zvýšilo z hodnoty menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby.

U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vyvoláva zvýšenie počtu predimplantačných a postimplantačných strát a zvýšenie embryonálno-fetálnej mortality. Navyše, u zvierat, ktorým boli podávané inhibítory syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, sa hlásil zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych malformácií.

Štúdie na králikoch preukázali netypickú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie sú k dispozícii žiadne primerané údaje týkajúce sa použitia Coxtralu u gravidných žien. Možné riziko pre ľudí preto nie je známe a neodporúča sa liek predpisovať počas prvých dvoch trimestrov gravidity, okrem prípadov, v ktorých je to úplne nevyhnutné.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie nimesulidu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto nimesulid nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak nimesulid užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii nimesulidu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba nimesulidom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť

- plod:
 - kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie /uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
 - renálnej dysfunkcii, ktorá môže postúpiť až do insuficiencie obličiek s oligohydramniómom (pozri vyššie);
- matku a novorodenca na konci gravidity:
 - možnému predĺženiu času krvácania a antitrombotickému účinku, ktorý sa môže objaviť dokonca aj pri veľmi nízkych dávkach;
 - inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.

V dôsledku toho je Coxtral kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nimesulid vylučuje do ľudského mlieka. Coxtral je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časti 4.3 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa účinku Coxtralu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, u ktorých sa po užití Coxtralu objaví závrat, vertigo alebo somnolencia, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecný popis

Údaje z klinického skúšania a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a počas dlhodobej liečby) sa môže spájať s mierne zvýšeným rizikom artériových trombotických udalostí (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID sa hlásili edém, hypertenzia a zlyhávanie srdca. Hlásili sa aj veľmi zriedkavé prípady bulózných reakcií zahŕňajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu.

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálnej povahy. Môžu sa objaviť peptické vredy, perforácia alebo GI krvácanie, v niektorých prípadoch fatálne, najmä u starších osôb (pozri časť 4.4). Po podaní sa hlásili nevoľnosť, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často sa pozorovala gastritída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na údajoch z kontrolovaných klinických skúšaní (približne 7 800 pacientov) a zo skúseností po uvedení lieku na trh s mierami hlásenia klasifikovanými ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Anémia* Eozinofília*
	Veľmi zriedkavé	Trombocytopénia Pancytopenia Purpura
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť *
	Veľmi zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Hyperkaliémia *
Psychické poruchy	Zriedkavé	Úzkosť* Nervozita* Nočné mory*
Poruchy nervového systému	Menej časté	Závrat*
	Veľmi zriedkavé	Bolesť hlavy Somnolencia Encefalopatia (Reyeov syndróm)
Poruchy oka	Zriedkavé	Rozmazané videnie *
	Veľmi zriedkavé	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Tachykardia*
Poruchy ciev	Menej časté	Hypertenzia*
	Zriedkavé	Hemorágia* Fluktuácia krvného tlaku* Návaly horúčavy*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dyspnoe*
	Veľmi zriedkavé	Astma Bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka* Nevoľnosť* Vracanie*
	Menej časté	Zápcha* Flatulencia* Gastrointestinálne krvácanie Duodenálny vred a perforácia Žalúdočkový vred a perforácia
	Veľmi zriedkavé	Gastritída* Abdominálna bolesť

		Dyspepsia Stomatitída Meléna
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov*
	Veľmi zriedkavé	Hepatitída Fulminantná hepatitída (vrátane fatálnych prípadov) Žltáčka Cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Pruritus* Vyrážka* Zvýšené potenie*
	Zriedkavé	Erytém* Dermatitída*
	Veľmi zriedkavé	Urtikária Angioneurotický edém Edém tváre Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza
	Neznáme	Fixný liekový exantém (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Dyzúria* Hematúria*
	Veľmi zriedkavé	Retencia moču* Zlyhanie obličiek Oligúria Intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Edém*
	Zriedkavé	Celkový pocit choroby* Asténia*
	Veľmi zriedkavé	Hypotermia

* frekvencia na základe klinických skúšaní

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky po akútnych predávkovaniach NSAID sa zvyčajne obmedzujú na letargiu, ospalosť, nevoľnosť, vracanie a bolesť v epigastriu, ktoré sú zvyčajne pri podpornej liečbe reverzibilné. Môže sa objaviť gastrointestinálne krvácanie. Môžu sa objaviť aj hypertenzia, akútne zlyhanie obličiek, respiračná depresia a kóma, sú však zriedkavé. Pri terapeutických dávkach NSAID sa hlásili anafylaktoidné reakcie a môžu sa objaviť aj po predávkovaní.

Pacientov je po predávkovaní NSAID potrebné liečiť symptomatickou a podpornou liečbou. K dispozícii nie sú žiadne špecifické antidotá. K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa odstraňovania nimesulidu hemodialýzou, avšak na základe jeho vysokého stupňa väzby na plazmatické bielkoviny (až do 97,5 %) nie je pravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri predávkovaní. U pacientov s príznakmi prijatých v priebehu 4 hodín po požití alebo u pacientov po výraznom predávkovaní môže byť indikovaná eméza a/alebo aktívne uhlie (60 až 100 g u dospelých) a/alebo osmotické preháňadlo. Je potrebné sledovať funkciu obličiek a pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antireumatiká, iné nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, ATC kód: M01AX17

Nimesulid je nesteroidové protizápalové liečivo s analgetickými a antipyretickými vlastnosťami, ktoré pôsobí ako inhibítor enzýmu syntézy prostaglandínov - cyklooxygenázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri p.o. podaní sa nimesulid v dostatočnej miere absorbuje. Po jednorazovej dávke 100 mg nimesulidu u dospelých sa maximálna plazmatická koncentrácia 3 – 4 mg/l dosiahne po 2 – 3 hodinách. AUC = 20 – 35 mg h/l. Medzi týmito hodnotami a hodnotami pozorovanými pri podávaní dávky 100 mg dvakrát denne počas 7 dní sa nezistili žiadne významné rozdiely.

Distribúcia

Až do 97,5 % liečiva sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Nimesulid sa v pečeni v rozsiahlej miere metabolizuje prostredníctvom viacerých dráh vrátane izoenzýmov 2C9 cytochrómu P450 (CYP). Existuje preto možnosť liekových interakcií so súbežne podávanými liečivami, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9 (pozri časť 4.5). Hlavným metabolitom je para-hydroxyderivát, ktorý je tiež farmakologicky aktívny. Časový interval po detekciu tohto metabolitu v cirkulácii je krátky (približne 0,8 hodiny), konštanta jeho tvorby však nie je vysoká a je značne nižšia ako absorpčná konštanta nimesulidu. Hydroxynimesulid je jediný metabolit, ktorý možno namerat' v plazme a je takmer úplne konjugovaný. Hodnota $t_{1/2}$ je medzi 3,2 a 6 hodín.

Eliminácia

Nimesulid sa vylučuje hlavne močom (približne 50 % podanej dávky).

Iba 1 – 3 % sa vylučujú ako nezmenené liečivo. Hydroxynimesulid, hlavný metabolit, možno zachytiť iba vo forme glukuronátu. Približne 29 % dávky sa po metabolizácii vylučuje stolicou.

Starší pacienti

U starších pacientov bol kinetický profil nimesulidu po akútnom a opakovanom podávaní nezmenený.

Porucha funkcie obličiek

V akútnej experimentálnej štúdií vykonanej u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) oproti zdravým dobrovoľníkom neboli maximálne plazmatické koncentrácie nimesulidu a jeho hlavného metabolitu vyššie ako u zdravých dobrovoľníkov. AUC a $t_{1/2}$ boli o 50 % vyššie, stále však boli v rámci rozmedzia kinetických hodnôt pozorovaných pri nimesulide u zdravých dobrovoľníkov. Opakované podávanie nespôsobilo akumuláciu.

Porucha funkcie pečene

Nimesulid je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pri nimesulide preukázala gastrointestinálna, renálna a hepatálna toxicita.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pri dávkach netoxických pre brezivé samice pozorovali

embryotoxické a teratogénne účinky (skeletálne malformácie, dilatácia mozgových komôr) u králikov, nepozorovali sa však u potkanov. U potkanov sa pozorovala zvýšená mortalita potomstva v ranom postnatálnom období a pri nimesulide sa preukázali nežiaduce účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dokusát sodný
hydroxypropylcelulóza (E 463)
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu A
mikrokryštalická celulóza (E 460)
stearát horečnatý
hydrogenovaný rastlinný olej

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné, priehľadné PVC/hliníkové blistre
Veľkosti balenia: 10, 15, 20 alebo 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0205/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023