

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aulin, 100 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda saszетка zawiera 100 mg nimesulidu (*Nimesulidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6. 1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Żółty, zgranulowany proszek.

### **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. Decyzja o przepisaniu nimesulidu powinna opierać się na ocenie profilu ogólnego ryzyka u poszczególnych pacjentów (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Aulin powinien być stosowany najkrócej jak to tylko jest możliwe w danej sytuacji klinicznej. Ponadto działania niepożądane mogą być zminimalizowane poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

Najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania nimesulidu wynosi 15 dni.

##### Dorośli

Jedna 100 mg saszетка 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 (poniżej 12 lat)

Produkt leczniczy Aulin jest przeciwwskazany do stosowania u tych pacjentów (patrz też punkt 4.3.).

##### Młodzież (od 12 do 18 lat)

Z uwagi na określony u pacjentów dorosłych profil farmakokinetyczny i charakterystykę farmakodynamiczną nimesulidu, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u tych pacjentów.

##### Zaburzenie czynności nerek

Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80

ml/min). Natomiast ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stanowi przeciwwskazanie do podawania produktu leczniczego Aulin (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Aulin (patrz punkt 4.3 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na nimesulid lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, polipy nosa) po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- Objawy uszkodzenia wątroby w wywiadzie wywołane podaniem nimesulidu.
- Jednoczesne przyjmowanie innych substancji mających potencjalnie toksyczne działanie na wątrobę.
- Uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji odurzających.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacje w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Czynna lub nawracająca, choroba wrzodowa żołądka i (lub) krwotok (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego 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**

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Aulin z innymi lekami z grupy NLPZ włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2. W dodatku, pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Aulin należy zalecić powstrzymanie się od stosowania innych leków przeciwbólowych.

Ryzyko działań niepożądanych może zostać zmniejszone przez przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy czas konieczny do łagodzenia objawów.

W przypadku braku spodziewanej skuteczności leczenie należy przerwać.

#### ***Wpływ na wątrobę***

Rzadko, podczas stosowania produktu leczniczego Aulin opisywano wystąpienie ciężkich reakcji dotyczących wątroby, w tym również bardzo rzadkich przypadków prowadzących do zgonu (patrz również punkt 4.8). U pacjentów, u których w czasie podawania produktu leczniczego Aulin wystąpią objawy mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (m.in. jądłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, ciemne zabarwienie moczu) lub, u których stwierdzone zostaną nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, leczenie należy natychmiast przerwać. U pacjentów tych nie należy ponownie podawać nimesulidu w przyszłości. Uszkodzenie wątroby, w większości przypadków przemijające, opisywano nawet po krótkotrwałym leczeniu produktem.

Jeżeli podczas stosowania nimesulidu wystąpi gorączka i (lub) objawy grypopodobne leczenie należy przerwać.

### ***Zaburzenia przewodu pokarmowego***

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja: krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą być śmiertelne, odnotowano w przypadku wszystkich NLPZ, mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych lub zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ, jest większe u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie powikłane krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić stosując najmniejszą skuteczną dawkę. U takich pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć jednoczesne podawanie leków osłonowych (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których występowało działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, w szczególności w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), w szczególności na początku leczenia.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą wystąpić w każdym momencie leczenia z lub bez objawów ostrzegawczych lub zaburzeń przewodu pokarmowego w wywiadzie. Jeżeli wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie należy odstawić nimesulid. Nimesulid należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przewodu pokarmowego, w tym owrzodzeniem żołądka, krwawieniem z przewodu pokarmowego, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub chorobą Crohna.

Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, 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).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów stosujących Aulin, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy ostrożnie podawać NLPZ pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) w wywiadzie, gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego oraz perforacji, które mogą prowadzić do zgonu jest większa (patrz punkt 4.2). Dlatego jest wskazane właściwe monitorowanie kliniczne.

### ***Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe***

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ, (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla produktu leczniczego Aulin.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni produktem leczniczym Aulin bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia

(np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Ponieważ nimesulid może zaburzać czynność płytek krwi, należy zachować ostrożność podczas podawania go pacjentom ze skazą krwotoczną (patrz także punkt 4.3). Należy jednak pamiętać, że produkt leczniczy Aulin nie zastępuje kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia.

#### ***Wpływ na nerki***

Ostrożność należy zachować również w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub serca gdyż zastosowanie produktu leczniczego Aulin może w tych przypadkach spowodować pogorszenie czynności nerek. W tym przypadku leczenie należy przerwać (patrz również punkt 4.5).

#### ***Reakcje skórne***

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, bardzo rzadko raportowano u pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko tych reakcji występuje na początku leczenia, w większości przypadków objawy występowały w trakcie pierwszego miesiąca leczenia. W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki skórnej, zmian chorobowych dotyczących błon śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości, należy odstawić produkt leczniczy Aulin.

#### ***Wpływ na płodność***

Stosowanie produktu leczniczego Aulin może prowadzić do zaburzeń płodności u kobiet, z tego względu nie jest zalecany u kobiet planujących ciążę. W przypadku kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub diagnozowanych z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Aulin (patrz punkt 4.6).

Aulin zawiera sacharozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### **Interakcje farmakodynamiczne**

##### ***Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):***

Terapia skojarzona produktu Aulin (patrz punkt 4.4) z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawkach przeciwzapalnych ( $\geq 1$  g w pojedynczej dawce lub  $\geq 3$  g w całkowitej dawce dobowej) nie jest zalecana.

##### ***Kortykosteroidy:***

Zwiększa się ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

##### ***Leki przeciwzakrzepowe:***

Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych takich, jak warfaryna (patrz punkt 4.4). U pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe o podobnym działaniu albo, w czasie leczenia produktem leczniczym Aulin zwiększa się ryzyko 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.

***Leki antyagregacyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs):*** zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

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

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 inhibitorów ACE i leków hamujących cyklooksygenazę może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek, łącznie z możliwością ostrej niewydolności nerek, która zazwyczaj jest przemijająca.

Należy o tym pamiętać w przypadku, gdy pacjentom podawany jest produkt Aulin jednocześnie 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 i okresowo w trakcie stosowania.

#### Interakcje farmakokinetyczne: wpływ nimesulidu na farmakokinetykę innych leków.

##### *Furosemid:*

U zdrowych pacjentów nimesulid powodował przemijające zmniejszenie wpływu furosemidu na wydalanie sodu oraz w mniejszym stopniu potasu i zmniejszał jego działanie moczopędne.

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 produktu Aulin u pacjentów będących w grupie ryzyka wystąpienia niewydolności krążenia lub nerek wymaga zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

##### *Lit:*

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

W przypadku zastosowania produktu leczniczego Aulin u pacjenta otrzymującego sole litu, należy uważnie monitorować stężenie litu.

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

Nimesulid hamuje izoenzym CYP2C9. Podczas stosowania produktu leczniczego Aulin może wystąpić zwiększenie stężenia w osoczu 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.

#### Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę nimesulidu:

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 osoczu, opisane interakcje nie wykazywały znaczenia klinicznego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Stosowanie produktu Aulin jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój embrionu

lub płodu.

Dane z badań farmakoepidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia i wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko zaburzeń budowy układu sercowo-naczyniowego zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko wzrasta wraz z dawką i okresem trwania leczenia.

Wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie występowania poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie embrionów i płodów. Ponadto, u zwierząt, którym w okresie organogenezy podawano inhibitory syntezy prostaglandyn, stwierdzono zwiększoną częstość występowania różnego rodzaju wad wrodzonych, w tym sercowo-naczyniowych.

Ponadto badania na królikach wykazały nietypowy, toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3) i nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Aulin u kobiet w ciąży. Podczas pierwszych dwóch trymestrów ciąży produktu leczniczego Aulin nie zaleca się podawać, z wyjątkiem przypadków gdy jest to niezbędnie konieczne.

Jeżeli produkt leczniczy Aulin jest stosowany u kobiet planujących ciążę, lub w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, należy stosować możliwie najmniejszą dawkę i możliwie najkrótszy okres leczenia.

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,

matkę i noworodka, 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 Aulin jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nimesulid przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Aulin jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Aulin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Jednak pacjenci, u których w czasie przyjmowania produktu leczniczego Aulin występują zawroty głowy, zaburzenia równowagi lub senność powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### ***a) Opis ogólny***

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i w leczeniu długotrwałym) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

Obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca, były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ. Bardzo rzadko zgłaszano reakcje pęcherzowe w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

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

Obserwowano nudności, wymioty, biegunkę, 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 - „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Niezbyt często obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

**b) Tabela działań niepożądanych**

Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych (przeprowadzonych z udziałem około 7800 pacjentów) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia: Bardzo często: (> 1/10); Często: (> 1/100, < 1/10); Niezbyt często: (> 1/1 000, < 1/100); Rzadko: (> 1/10 000, < 1/1 000); Bardzo rzadko: (< 1/10 000) w tym częstość nieznana.

<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	Zamazane 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 oddechowe, 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 z oddawaniem gazów* Krwawienie z przewodu

		<p>pokarmowego</p> <p>Owrzodzenie i perforacja dwunastnicy</p> <p>Owrzodzenie i perforacja żołądka</p>
	Bardzo rzadko	<p>Zapalenie błony śluzowej żołądka*</p> <p>Bóle brzucha</p> <p>Niestrawność</p> <p>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</p> <p>Smoliste stolce</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p>(patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)</p>	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	<p>Zapalenie wątroby</p> <p>Piorunujące zapalenie wątroby (włączając przypadki zgonów)</p> <p>Żółtaczka</p> <p>Cholestaza</p>
<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p>	Niezbyt często	<p>Świąd*</p> <p>Wysypka*</p> <p>Zwiększona potliwość*</p>
	Rzadko	<p>Rumień*</p> <p>Zapalenie skóry*</p>
	Bardzo rzadko	<p>Pokrzywka</p> <p>Obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Obrzęk twarzy</p> <p>Rumień wielopostaciowy</p> <p>Zespół Stevensa-Jonsona</p> <p>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</p>
<p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p>	Rzadko	<p>Bolesne oddawanie moczu*</p> <p>Krwimocz*</p>
	Bardzo rzadko	<p>Zatrzymanie moczu*</p> <p>Niewydolność nerek</p> <p>Skąpomocz</p> <p>Śródmiąższowe zapalenie nerek</p>
<p>Zaburzenia ogólne</p>	Niezbyt często	Obrzęki*
	Rzadkie	<p>Złe samopoczucie*</p> <p>Oslabienie *</p>
	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, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawami ostrego przedawkowania NLPZ są zwykle: śpiączka, senność, nudności, wymioty oraz ból w nadbrzuszu i na ogół objawy ustępują po zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Rzadko 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 hemodializą, 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 indukowanie wymiotów i podawanie węgla aktywowanego (60 do 100 g u dorosłych pacjentów) i (lub) stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających. Takie metody postępowania jak diureza forsowana, alkalizacja moczu, hemodializa lub hemoperfuzja mogą okazać się nieskuteczne ze względu na duży stopień wiązania nimesulidu z białkami. Należy monitorować czynność wątroby i nerek.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, Kod ATC: M01AX17.

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

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Do 97,5% nimesulidu wiąże się z białkami osocza.

Nimesulid jest w większości metabolizowany w wątrobie, z wykorzystaniem 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 mogą wystąpić interakcje (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 wykrywanym w osoczu i jest on niemal w całości związany,  $T_{1/2}$  waha się między 3,2 a 6 godzinami.

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 poprzedniej przemianie jest wydalane z kałem.

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

W badaniu eksperymentalnym, w którym porównywano kinetykę leku u pacjentów z nieznaczną lub małą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) z profilem stwierdzanym u zdrowych ochotników, nie stwierdzono występowania większych stężeń maksymalnych nimesulidu ani jego głównego metabolitu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze

zdrowymi ochotnikami. AUC i  $t_{1/2\text{ beta}}$  były o 50% większe, ale zawsze mieściły się w granicach wartości obserwowanych w grupie zdrowych ochotników. Powtarzane dawki nie powodowały kumulacji.

Niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania nimesulidu (patrz punkt 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trakcie badań dotyczących toksycznego działania powtarzanych dawek nimesulidu stwierdzono, że on działa toksycznie na nerki, wątrobę i przewód pokarmowy. W badaniach mających ocenić wpływ nimesulidu na zdolność rozrodczą obserwowano działanie embriotoksyczne i teratogenne u królików (zaburzenia rozwojowe układu kostnego, 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 działania niepożądane dotyczące płodności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Skrobia kukurydziana  
Glukoza ciekła suszona rozpyłowo  
Cetomakrogol 1000  
Kwas cytrynowy bezwodny  
Aromat pomarańczowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetka wielowarstwowa:

- saszetka z Papier/Aluminium/LDPE/Surlyn, w tekturowym pudełku,
- saszetka z Aluminium/ Papier/ LDPE, w tekturowym pudełku.

Pudełka zawierają 6, 9, 15 i 30 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie dotyczy

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Paterni 7, 63500 Brno, Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4114

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.1999  
Data przedłużenia pozwolenia:

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