

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Coxtral 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 100 mg nimesulidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 146 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle žluté, kulaté a bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Rozměry tablety jsou 5,0 až 5,3 mm (tloušťka) a $10,0 \pm 0,1$ mm (průměr).

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní bolesti (viz bod 4.2).
Primární dysmenorea.

Nimesulid se má předepisovat pouze jako lék druhé volby. Rozhodnutí předepsat nimesulid má být založeno na zhodnocení celkových rizik jednotlivého pacienta (viz bod 4.3 a 4.4).

Přípravek Coxtral je určen pro dospělé a dospívající od 12let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Coxtral se má užívat podle klinického stavu co nejkratší možnou dobu. Výskyt nežádoucích účinků může být minimalizován použitím minimální účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4).

Maximální délka léčebného cyklu nimesulidem je 15 dní.

Dospělí a dospívající od 12 let:

Jedna 100 mg tableta dvakrát denně.

Starší pacienti:

U starších pacientů není třeba redukovat denní dávku (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Děti (< 12 let): Přípravek Coxtral je u těchto pacientů kontraindikován (viz též bod 4.3).

Dospívající (12–18 let): Vzhledem k farmakokinetice u dospělých a farmakodynamickým vlastnostem nimesulidu nejsou u těchto pacientů nutné žádné úpravy dávkování.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) nejsou, vzhledem k farmakokinetice, nutné žádné úpravy dávkování, avšak v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je přípravek Coxtral kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater je přípravek Coxtral kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Coxtral se doporučuje užívat po jídle.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- projevy hypersenzitivity (např. bronchospasmus, rinitida, kopřivka, nazální polypy) v anamnéze, jako reakce na podání acetylsalicylové kyseliny nebo jiných nesteroidních antiflogistik (NSAID),
- hepatotoxické reakce na podání nimesulidu v anamnéze,
- současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických látek,
- alkoholismus, toxikomanie,
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze v souvislosti s předchozí terapií NSAID,
- aktivní nebo v anamnéze rekurentní peptický vřed / krvácení (dvě nebo více odlišných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení),
- cerebrovaskulární krvácení nebo jiné aktivní krvácení či poruchy krvácivosti,
- těžké poruchy krevní srážlivosti,
- těžké srdeční selhání,
- těžká porucha funkce ledvin,
- porucha funkce jater,
- pacienti s horečkou a/nebo s příznaky podobnými chřipce,
- děti do 12 let,
- třetí trimestr těhotenství a kojení (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Coxtral nemá být podáván současně s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2. Dále mají být pacienti poučeni, aby se vyhnuli současnému používání jiných analgetik.

Riziko výskytu nežádoucích účinků je možné snížit použitím minimální efektivní dávky po co nejkratší možnou dobu dostatečnou ke zvládnutí symptomů onemocnění (viz bod 4.2).

Není-li pozorován přínos léčby, má být podávání přípravku ukončeno.

Účinky na funkci jater

Vzácně bylo hlášeno, že byl přípravek Coxtral spojován se závažnými jaterními reakcemi, včetně velmi vzácných případů úmrtí (viz též bod 4.8). Pacientům, u nichž se v průběhu léčby přípravkem Coxtral objeví příznaky poškození jater (např. anorexie, nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, tmavě zabarvená moč), nebo pacientům, u nichž se zjistí abnormální výsledky vyšetření jaterních funkcí, má být léčba přerušena. Tito pacienti již nimesulidem nemají být znovu léčeni. Po krátkodobé expozici léčivu bylo hlášeno poškození jater, které bylo ve většině případů reverzibilní.

U pacientů, kteří užívají nimesulid a u nichž se objeví horečka a/nebo flu-like symptomy, má být léčba přerušena.

Účinky na gastrointestinální trakt

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli během léčby, s varujícími příznaky i bez nich, i bez předchozí anamnézy gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Tito pacienti mají být léčeni nejnižší možnou dávkou přípravku. Je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) pro dané pacienty a také pro pacienty současně léčené acetylsalicylovou kyselinou v nízkých dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby hlásili všechny neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Krvácení do gastrointestinálního traktu nebo ulcerace/perforace se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby za výskytu varovných příznaků či předchozích gastrointestinálních příhod v anamnéze nebo bez nich. Objevili-li se u pacienta krvácení do gastrointestinálního traktu nebo ulcerace, má se nimesulid vysadit. Nimesulid se má používat s opatrností u pacientů s gastrointestinálními poruchami včetně peptických vředů, krvácení do gastrointestinálního traktu, ulcerózní kolitidy či Crohnovy choroby v anamnéze.

Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby přípravkem Coxtral objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

NSAID mají být podávány s opatrností pacientům s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), neboť jejich stav se může zhoršit (viz bod 4.8).

Starší pacienti: u starších pacientů se nežádoucí účinky NSAID vyskytují častěji, zejména gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Proto se doporučuje tyto pacienty klinicky monitorovat.

Účinky na kardiovaskulární a cerebrovaskulární systémy

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních

trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo iktů). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro přípravek Coxtral.

Podávání přípravku Coxtral je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Jelikož nimesulid může ovlivňovat funkce krevních destiček, má se opatrně používat u pacientů s krvácivou diatézou (viz též bod 4.3). Coxtral však není náhradou acetylsalicylové kyseliny v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Účinky na funkci ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u kardiaků se má postupovat s opatrností, jelikož použití přípravku Coxtral může vést ke zhoršení renálních funkcí. V případě jejich zhoršení se má léčba vysadit. (viz též bod 4.5).

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Coxtral má být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity. V souvislosti s léčbou nimesulidem byly hlášeny případy fixního lékového exantému (*fixed drug eruption*, FDE).

Pacientům, kteří mají v anamnéze FDE související s nimesulidem, se nemá nimesulid opětovně podávat (viz bod 4.8).

Účinky na plodnost

Použití přípravku Coxtral může vést ke snížení plodnosti žen a nedoporučuje se v případech, kdy žena plánuje těhotenství. U žen, kterým se nedaří otěhotnět nebo u kterých existuje podezření na neplodnost, má být zváženo přerušení léčby přípravkem Coxtral (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Ostatní nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):

Současné podávání přípravku Coxtral (viz bod 4.4) a jiných NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g jako jedna dávka nebo ≥ 3 g celkové denní dávky) se nedoporučuje.

Kortikosteroidy:

Kortikoidy zvyšují riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulancia:

Účinek antikoagulancií, jako je warfarin, může být zvýšen současným podáváním NSAID (viz bod 4.4).

Pacienti užívající warfarin nebo podobná antikoagulancia vykazují při léčbě přípravkem Coxtral zvýšené riziko krvácivých komplikací. Proto se tyto kombinace nedoporučují (viz též bod 4.4) a jsou kontraindikovány u pacientů s těžkými poruchami koagulace (viz též bod 4.3). Není-li možné vyhnout se kombinaci uvedených látek, mají se důkladně monitorovat parametry krevní srážlivosti.

Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Současné podávání zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) a antagonisté angiotensinu II (AIIA):

NSAID mohou snížit účinnost diuretik a jiných antihypertenziv. U některých pacientů se sníženou renální funkcí (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s poruchou funkce ledvin) může současné podávání ACE inhibitorů a inhibitorů cyklooxygenázy mít za následek zhoršení renálních funkcí, včetně možné akutní renální insuficience, která je obvykle reverzibilní.

Výskyt těchto interakcí má být zvážen v případě pacientů, kteří musí užívat přípravek Coxtral současně s ACE inhibitory či AIIA. Pokud jsou tyto léky podávány současně, je třeba zejména u starších pacientů zavést následující opatření: Pacienti mají být řádně hydratováni, jejich renální funkce mají být od zavedení současné léčby monitorovány a periodicky analyzovány.

Farmakokinetické interakce: účinky nimesulidu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Furosemid:

U zdravých osob nimesulid přechodně zeslabuje účinek furosemidu na vylučování sodíku, v menší míře i na vylučování draslíku a snižuje odpověď na podání diuretika.

Následkem současného podání nimesulidu a furosemidu dochází ke snížení AUC (asi o 20 %) a kumulativní exkreci furosemidu, bez ovlivnění renální clearance.

Při současném podání furosemidu a přípravku Coxtral je nutné dbát opatrnosti u pacientů s postižením ledvin a srdce, dle informací uvedených v bodě 4.4.

Lithium:

Dle některých hlášení snižují NSAID clearance lithia, následkem čehož dochází ke zvýšení jeho hladiny v plazmě a k toxickým projevům. Je-li přípravek Coxtral podáván pacientům léčeným lithiem, má být hladina lithia důkladně monitorována.

In vivo byly též studovány možné farmakokinetické interakce s glibenklamidem, theofylinem, warfarinem, digoxinem, cimetidinem a antacidy (tj. kombinace hydroxidu hlinitého a hořečnatého). Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné interakce.

Nimesulid inhibuje CYP2C9. Plazmatické koncentrace léků, které jsou tímto enzymem metabolizovány, mohou být při současném podávání přípravku Coxtral zvýšeny.

Opatrnosti je třeba, pokud je nimesulid podán méně než 24 hodin před podáním nebo po podání methotrexátu, jelikož sérové hladiny methotrexátu mohou být zvýšeny, a tak může být vyšší i toxicita tohoto léčiva.

Z důvodu účinku na renální prostaglandiny mohou inhibitory prostaglandin syntetázy, jako je nimesulid, zvyšovat nefrotoxicitu cyklosporinů.

Farmakokinetické interakce: Ovlivnění účinku nimesulidu jinými léčivy

Studie *in vitro* prokázaly vytěsnění nimesulidu z vazebních míst působením tolbutamidu, kyseliny salicylové a kyseliny valproové.

Bez ohledu na možné ovlivnění plazmatických hladin však tyto interakce neměly žádný klinický význam.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku Coxtral je kontraindikováno v průběhu posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.3). Stejně jako u jiných NSAID, podávání přípravku Coxtral ženám, které se snaží otěhotnět, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít negativní vliv na těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou léčby.

U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a post-implantačních ztrát a k embryonální/fetální letalitě. Navíc byla u zvířat po podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů v průběhu organogenetické periody hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních.

Studie provedené na králících ukázaly atypickou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) a k dispozici nejsou žádná adekvátní data o podávání přípravku Coxtral těhotným ženám. Potenciální riziko pro člověka tedy není známo a podávání přípravku v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné.

Od 20. týdne těhotenství může užívání nimesulidu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstriktory ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství nimesulid podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud nimesulid užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání nimesulidu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstriktory ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstriktory ductus arteriosus má být podávání nimesulidu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit

- plod:
 - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktory/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
 - renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem (viz výše);
- matku a novorozence na konci těhotenství:
 - možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může vyskytnout i při velmi nízkých dávkách;
 - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je přípravek Coxtral během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se nimesulid u lidí vylučuje do mateřského mléka. Přípravek Coxtral je v období kojení kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie s přípravkem Coxtral, které by se týkaly možného ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně pacienti, u nichž se po podání přípravku Coxtral objeví závrať, točení hlavy nebo spavost, nemají řídit motorová vozidla ani

obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecný popis

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo iktu) (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID byly také hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání. Velmi vzácně byly hlášeny kožní bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po léčbě byly pozorovány také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků se zakládá na provedených kontrolovaných klinických studiích (přibližně 7800 pacientů) a na postmarketingovém sledování s následujícím hodnocením výskytu nežádoucích příhod: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Anemie* Eozinofilie*
	Velmi vzácné	Trombocytopenie Pancytopenie Purpura
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita*
	Velmi vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hyperkalemie*
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Úzkost* Nervozita* Noční můry*
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závrat*
	Velmi vzácné	Bolest hlavy Somnolence Encefalopatie (Reyův syndrom)
Poruchy oka	Vzácné	Rozmazané vidění*
	Velmi vzácné	Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Vertigo
Srdeční poruchy	Vzácné	Tachykardie*
Cévní poruchy	Méně časté	Hypertenze*
	Vzácné	Krvácení* Kolísání krevního tlaku* Návaly horka*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dyspnoe*
	Velmi vzácné	Astma Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem*

		Nauzea* Zvracení*
	Méně časté	Zácpa* Flatulence* Gastrointestinální krvácení Vřed a perforace duodena Vřed a perforace žaludku
	Velmi vzácné	Gastritida* Bolest břicha Dyspepsie Stomatitida Meléna
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů*
	Velmi vzácné	Hepatitida Fulminantní hepatitida (vč. fatálních případů) Žloutenka Cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Pruritus* Vyrážka* Zvýšené pocení*
	Vzácné	Erytém* Dermatitida*
	Velmi vzácné	Kopřivka Angioneurotický edém Edém obličeje Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
	Není známo	Fixní lékový exantém (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Dysurie* Hematurie*
	Velmi vzácné	Retence moči* Selhání ledvin Oligurie Intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Edém*
	Vzácné	Malátnost* Astenie*
	Velmi vzácné	Hypotermie

*frekvence výskytu založena na klinických studiích

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky akutního předávkování NSAID se obvykle omezují na letargii, ospalost, nauzeu, zvracení a epigastrickou bolest, jež jsou za podpůrné péče obvykle reverzibilní. Může se objevit gastrointestinální krvácení. Také se může vyskytnout hypertenze, akutní renální selhání, útlum dýchání a kóma, tyto příznaky jsou však vzácné. Při léčbě terapeutickými dávkami NSAID byl hlášen výskyt anafylaktoidních reakcí, jež se mohou objevit i v případě předávkování.

Při předávkování NSAID má být pacientům podána symptomatická a podpůrná léčba. Neexistují žádná specifická antidota. O účinnosti hemodialýzy neexistují žádné informace, na základě vysokého stupně vazby nimesulidu na bílkoviny plazmy (až 97,5 %) však není pravděpodobné, že by dialýza nebo hemoperfuze, forsírovaná diuréza a alkalizace moči byly při předávkování účinné. U pacientů do 4 hodin po předávkování nebo v případě předávkování vysokými dávkami léku je možné indikovat emezi a/nebo aktivní uhlí (60–100 g u dospělých) a/nebo osmotické projímadlo.. Mají být monitorovány funkce ledvin a jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, nimesulid. ATC kód: M01AX17

Nimesulid patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv s analgetickým a antipyretickým účinkem, nimesulid účinkuje jako inhibitor enzymu cyklooxygenázy, která se účastní syntézy prostaglandinů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nimesulid se po perorálním podání dobře absorbuje. Po podání jednotlivé dávky 100 mg nimesulidu je u dospělých dosaženo maximální plazmatické koncentrace (3–4 mg/l) v průběhu 2–3 hodin. AUC = 20 - 35 mg.h/l. Mezi těmito hodnotami a výsledky získanými po podávání dávky 100 mg 2× denně po dobu 7 dní nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Distribuce

Až 97,5 % se váže na bílkoviny plazmy.

Biotransformace

Nimesulid je několika způsoby výrazně metabolizován v játrech, včetně izoenzymu 2C9 systému cytochromu P450 (CYP). Při podávání kombinací léčiv, která jsou taktéž metabolizována CYP2C9, je tedy nutné uvažovat o možných interakcích (viz bod 4.5). Hlavním metabolitem je para-hydroxy derivát, jenž je také farmakologicky aktivní. Časový interval do zjištění této látky v krevním oběhu je krátký (cca 0,8 hodiny), avšak rychlost jeho tvorby není vysoká a je mnohem nižší než je rychlost absorpce nimesulidu. Hydroxynimesulid je jediný metabolit, který je možné v plazmě detekovat a je téměř úplně konjugován. Hodnota $T_{1/2}$ činí 3,2–6,0 hod.

Eliminace

Nimesulid je vylučován převážně močí (cca 50 % podané dávky). Jen 1–3 % se vylučuje v nezměněné formě. Hydroxynimesulid, hlavní metabolit, je možné zjistit jen ve formě glukuronátu. Přibližně 29 % podané dávky se po metabolizaci vylučuje stolicí.

Starší pacienti

Kinetický profil nimesulidu byl po jednotlivém i opakovaném podání starším pacientům nezměněn.

Porucha funkce ledvin

V rámci akutní experimentální studie, kdy byl nimesulid podáván pacientům trpícím mírnou či středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) a zdravým dobrovolníkům, nebyla maximální plazmatická koncentrace nimesulidu ani jeho hlavního metabolitu u osob s poruchou renálních funkcí oproti zdravým dobrovolníkům zvýšená. Hodnoty AUC a $t_{1/2}$ beta byly o 50 % vyšší, byly však vždy v rozmezí kinetických hodnot pozorovaných v případě nimesulidu u zdravých dobrovolníků.

Opakované podání léku nezpůsobilo jeho akumulaci v organismu.

Porucha funkce jater

Nimesulid je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V rámci studia toxicity při opakovaném podání vykazoval nimesulid gastrointestinální, renální a hepatální toxicitu.

V rámci výzkumu reprodukční toxicity byly pozorovány embryotoxické a teratogenní účinky (malformace kostry, dilatace mozkových komor) u pokusných králíků, ale nikoliv u potkanů, v dávce netoxické pro březí samice. U potkanů byla zaznamenána zvýšená úmrtnost potomstva v období těsně po porodu a nimesulid vykazoval také nežádoucí účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl dokusátu
Hyprolóza (E 463)
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát
Hydrogenovaný rostlinný olej

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé, průhledné PVC/Al blistry.
Velikost balení: 10, 15, 20 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 29/042/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 2. 2023