

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AULIN 100 mg granule pro perorální suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 100 mg nimesulidu.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharosa

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi: žlutý granulovaný prášek

### 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).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi se má užívat podle klinického stavu co nejdříve možnou dobu. Výskyt nežádoucích účinků může být minimalizován použitím minimální účinné dávky po co nejdříve dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4).

Maximální délka léčebného cyklu nimesulidem je 15 dní.

##### Dospělí:

Jeden 100 mg sáček 2x denně.

##### Starší pacienti:

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

##### Děti (< 12 let):

Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

#### Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater je Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

#### Způsob podávání

Perorální podání.

Granule se rozpouští ve sklenici vody. Doporučuje se užívat po jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na nimesulid nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku,
- projevy hypersenzitivity (např. bronchospasmus, rinitida, kopřivka, nazální polypy) v anamnéze, jako reakce na podání acetylsalicylové kyseliny nebo jiných nesteroidních antiflogistik,
- hepatotoxické reakce na podání nimesulidu v anamnéze,
- současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických látek,
- alkoholismus, toxikománie,
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze v souvislosti s předchozí terapií nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi spojován se závažnými jaterními reakcemi, včetně velmi vzácných případů úmrtí (viz též bod 4.8). Pacientům, u nichž se v průběhu léčby přípravkem Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi objeví příznaky poškození jater (např. anorexie, nauzea, zvracení, bolesti 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,

kteře 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. Objeví-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, antikoagulační látky jako warfarin, SSRI (selective serotonin-reuptake inhibitors) nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby přípravkem Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 – nežádoucí účinky).

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 je doporučeno 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi.

Podávání Aulinu 100 mg granule pro perorální suspenzi 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). Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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

Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi může vést ke zhoršení renálních funkcí. V případě jejich zhoršení se má léčba vysadit. (viz též bod 4.5).

#### **Účinky na kůži**

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 přerušování léčby přípravkem Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi (viz bod 4.6).

Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi obsahují sacharosu, proto jsou kontraindikovány u pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo při nedostatku sacharoso-izomaltázy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce:

#### *Ostatní NSAID:*

Současné podávání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi (viz bod 4.4) a jiných NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v protizánětlivých dávkách ( $\geq 1$  g jako jedna dávka nebo  $\geq 3$  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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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.

#### *Antiagregační látky a SSRI:*

Současné podávání antiagregačních látek nebo SSRI zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

#### *Diuretika, ACE inhibitory (Angiotensin Conversion Enzyme Inhibitors) a antagonisté angiotensinu II (AIIA):*

NSAID mohou snížit účinnost diuretik a 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi současně s ACE inhibitory či antagonisty angiotensinu II. 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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**

Podávání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi je kontraindikováno v průběhu posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Stejně jako u jiných NSAID, podávání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi 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 konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství přípravek Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi podáván, pokud to není absolutně nutné.

Pokud je přípravek Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Při podávání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat

- plod:
  - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/ uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
  - renální dysfunkci (viz výše);
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - možnému prodloužení doby krvácení a antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i při velmi nízkých dávkách,
  - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Z výše uvedených důvodů je Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Není známo, zda se nimesulid u lidí vylučuje do mateřského mléka. Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi je u kojících žen kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie s přípravkem Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi, které by se týkaly možného ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně pacienti, u nichž se po podání přípravku Aulin 100 mg granule pro perorální suspenzi objeví závrať, točení hlavy nebo spavost, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **a) 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 Stevens-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 bolesti, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida.

**b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Následující seznam nežádoucích účinků se zakládá na provedených kontrolovaných klinických studiích (přibližně 7800 pacientů) a na postmarketingovém sledování s následujícím hodnocením výskytu nežádoucích příhod: velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10), méně časté (>1/1 000, <1/100); vzácné (>1/10 000, <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), včetně ojedinělých případů.

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

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i> (viz bod 4.4"Zvláštní upozornění a opatření pro použití")	Časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů*
	Velmi vzácné	Hepatitida Fulminantní hepatitida (vč. fatálních případů) Žloutenka Cholestáza
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Méně časté	Pruritus* Vyrážka* Zvýšené pocení*
	Vzácné	Erytém* Dermatitida*
	Velmi vzácné	Kopřivka Angioneurotický edém Edém obličeje Erythema multiforme Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
	Není známo	Fixní lékový exantém (viz bod 4.4)
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Vzácné	Dysurie* Hematurie*
	Velmi vzácné	Retence moči* Selhání ledvin Oligurie Intersticiální nefritida
<i>Celkové poruchy</i>	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](http://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 byla při předávkování řešením. 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. Vzhledem k silné vazbě na bílkoviny plazmy nebude pravděpodobně účinná ani forsírovaná diuréza, alkalizace moči, hemodialýza, ani hemoperfúze. 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

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 2x denně po dobu 7 dní nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Až 97,5 % se váže na bílkoviny plazmy.

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.

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.

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

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.

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**

sacharoza, kukuřičný škrob, tekutá glukosa usušená rozprášením, cetostearomakrogol, bezvodá kyselina citronová, pomerančové aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Vrstvený sáček (papír/Al/PE) nebo (papír/PE/Al/Surlyn). Krabičky s 15 nebo 30 sáčky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Upozornění:**

Text na blistru a sáčku je uveden v italštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko

#### **Souběžný dovozce:**

Galmed a.s., Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

29/180/97-C/PI/015/23

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 2. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 2. 2024