

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mesulid 100 mg tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 100 mg nimesulīda (nimesulidum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt. apakšpunktā 6.1.

### 3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Apaļa, abpusēji izliektas formas, gaiši dzeltenas krāsas tablete.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Akūtu sāpju ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sāpīga osteoartrīta simptomātiska ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.2).

Primāra dismenoreja.

Nimesulīds jāordinē tikai kā otrās izvēles terapijas līdzeklis. Lēmumam par nimesulīda ordinēšanu jābalstās individuālu pacienta vispārējo riska faktoru novērtēšanu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

*Mesulid* 100 mg tabletes jālieto visīsāko iespējamo laiku, ko prasa klīniskā situācija.

Turklāt blakusparādību rašanos var mazināt, lietojot minimālo efektīvo devu visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nimesulīda terapijas kursa maksimālais ilgums ir 15 dienas.

#### Pieaugušie:

Pa vienai 100 mg tabletei divreiz dienā pēc ēšanas.

#### Gados vecāki cilvēki:

Gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešams samazināt dienas devu (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### Bērni (< 12 gadiem):

*Mesulid* 100 mg tabletes šiem pacientiem ir kontrindicētas (skatīt arī apakšpunktu 4.3).

#### Pusaudži (no 12 līdz 18 gadiem):

Nemot vērā kinētikas profilu pieaugušajiem un nimesulīda farmakodinamiskās īpašības, šiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### Pavājināta nieru darbība:

Farmakodinamisko īpašību dēļ nav nepieciešams pielāgot devu pacientiem ar vieglu līdz vidēju nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30–80 ml/min.), bet *Mesulid* 100 mg tabletes ir kontraindicētas smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.) (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

#### Aknu mazspēja:

*Mesulid* 100 mg tablešu lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret nimesulīdu vai jebkuru no palīgvielām.
- Paaugstinātas jutības reakcijas anamnēzē (piem., bronhu spazmas, rinīts, nātrene, deguna polipi), pret acetilsalicilskābi vai citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem.
- Hepatotoksiskas reakcijas pret nimesulīdu anamnēzē.
- Citu potenciāli hepatotoksisku vielu vienlaicīga ietekme.
- Alkoholisms, atkarība no zālēm.
- Anamnēzē gastrointestināla asiņošana vai perforācija, kas saistīta ar iepriekšēju NSPL terapiju.
- Aktīva vai agrāk bijusi recidivējoša peptiska čūla/asiņošana (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes).
- Cerebrovaskulāra asiņošana vai cita veida aktīva asiņošana, vai traucējumi, kas saistīti ar asiņošanu.
- Smagi asinsreces traucējumi.
- Smaga sirds mazspēja.
- Smagi nieru darbības traucējumi.
- Aknu darbības traucējumi.
- Pacientiem ar drudzi un/vai gripai līdzīgiem simptomiem.
- Bērniem līdz 12 gadu vecumam.
- Grūtniecības trešais trimestris un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Jāizvairās no *Mesulid* 100 mg tablešu lietošanas vienlaikus ar NPL, ieskaitot ciklooksigenāzes-2 selektīvos inhibitorus. Turklāt pacientiem jāieteic izvairīties arī no citu pretsāpju līdzekļu vienlaicīgas lietošanas.

Blakusparādību rašanos var mazināt, lietojot minimālo efektīvo devu visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt apakšpunktu 4.2).

Terapija jāpārtrauc, ja ir redzams, ka tā nedod labumu.

### **Ietekme uz aknām**

Reti ir ziņots, ka *Mesulid* 100 mg tablešu lietošana saistīta ar smagām aknu reakcijām, ieskaitot ļoti retus letālus gadījumus (skatīt arī apakšpunktu 4.8). Pacientiem, kam *Mesulid* 100 mg tablešu terapijas laikā rodas ar aknu bojājumu saistīti simptomi, piem., ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, tumšs urīns, kā arī pacientiem, kam attīstās aknu funkciju testu novirze no normas, ārstēšana jāpārtrauc. Šiem pacientiem terapiju ar nimesulīdu nedrīkst atsākt. Vairākumā gadījumu aknu bojājums ir atgriezenisks, par ko ir ziņots pēc īslaicīgas zāļu iedarbības.

Pacientiem, kas saņem nimesulīdu un kam rodas drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi, terapija jāpārtrauc.

### **Ietekme uz kuņģa-zarnu traktu**

Gastrointestināla asiņošana, čūla un perforācija: lietojot visus NPL, ir ziņots par gastrointestinālu asiņošanu, čūlām vai perforāciju, kas var būt letāla, un terapijas laikā tās var rasties jebkurā brīdī, ar vai bez brīdinājuma simptomiem vai gastrointestināliem sarežģījumiem anamnēzē.

Palielinot NPL devas, gastrointestinālas asiņošanas, čūlas un perforācijas risks pacientiem ar čūlu anamnēzē ir augstāks, it īpaši tad, ja tā noris ar tādām komplikācijām kā asiņošana vai perforācija (skatīt apakšpunktu 4.3), kā arī gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem ārstēšana jāsaņem ar vismazāko pieejamo devu. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kam vienlaikus jālieto nelielas aspirīna devas vai citas zāles, kas var paaugstināt gastrointestinālo blakusparādību risku (skatīt tālāk tekstā un apakšpunktā 4.5), jāapsver vienlaicīga terapija ar aizsargājošiem medikamentiem (piem., misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem).

Pacientiem ar gastrointestinālu toksicitāti anamnēzē, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem, jāziņo par jebkādiem neparastiem abdomināliem simptomiem (un noteikti par GI asiņošanu), it īpaši terapijas sākumposmā.

Gastrointestināla asiņošana, čūla/perforācija terapijas laikā var rasties jebkurā brīdī, ar vai bez brīdinājuma simptomiem vai gastrointestināliem sarežģījumiem anamnēzē. Ja rodas gastrointestināla asiņošana vai čūla, nimesulīda lietošana jāpārtrauc. Nimesulīds piesardzīgi jālieto pacientiem ar gastrointestināliem traucējumiem, to skaitā peptisku čūlu anamnēzē, gastrointestinālu asiņošanu anamnēzē, čūlaino kolītu vai Krona slimību.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas var paaugstināt čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus, piem., varfarīnu, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai antiagregantus, piem., aspirīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ja pacientiem, kas saņem *Mesulid* 100 mg tabletes, rodas GI asiņošana vai čūla, terapija jāpārtrauc.

NPL piesardzīgi jālieto pacientiem ar gastrointestinālām slimībām (čūlaino kolītu, Krona slimību) anamnēzē, jo viņiem var rasties slimības paasinājums (skatīt apakšpunktu 4.8 – nevēlamas blakusparādības).

Gados vecāki cilvēki: gados vecākiem cilvēkiem biežāk rodas NPL izraisītas blakusparādības, it īpaši gastrointestināla asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt apakšpunktu 4.2). Tāpēc ieteicama atbilstoša klīniskā novērošana.

#### ***Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu un smadzeņu asinsvadiem***

Pacientiem, kam anamnēzē ir hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultēšana, jo ir ziņots, ka NSPL terapija saistīta ar šķidruma aizturi un tūsku.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši – lielās devās un ilgstoši) var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Nav pietiekami daudz datu, lai izslēgtu šādu risku attiecībā uz *Mesulid*.

Pacientiem ar nekontrolētu arteriālo hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimībām un/vai cerebrovaskulārām slimībām *Mesulid* drīkst ordinēt tikai pēc rūpīgas stāvokļa izvērtēšanas. Līdzīga iepriekšēja izvērtēšana nepieciešama arī gadījumos, kad pacientam ar sirds un asinsvadu slimību riska faktoriem (piemēram, arteriālu hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu) paredzēts sākt ilgstošu terapiju.

Tā kā nimesulīds var ietekmēt trombocītu funkcijas, tas piesardzīgi jālieto pacientiem ar asinsreces traucējumiem (skatīt arī apakšpunktu 4.3). Tomēr ar *Mesulid* 100 mg tabletēm nevar aizvietot acetilsalicilskābi kardiovaskulāras profilakses nolūkā.

#### ***Ietekme uz nierēm***

Jāievēro piesardzība pacientiem ar sirds vai nieru darbības traucējumiem, jo *Mesulid* 100 mg tabletes var izraisīt nieru darbības pavājināšanos. Šādā gadījumā terapija jāpārtrauc (skatīt arī apakšpunktu 4.5).

#### ***Ādas reakcijas***

Saistībā ar NPL lietošanu ļoti retos gadījumos ir ziņots par smagām, dažreiz letālām ādas reakcijām, to skaitā eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa–Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Visaugstākais šo reakciju risks pacientiem ir terapijas sākumā, un lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas rodas terapijas pirmajā mēnesī. *Mesulid* 100 mg tablešu lietošana jāpārtrauc, līdzko pirmo reizi rodas ādas izsitumi, gļotādas bojājumi vai citas paaugstinātas jutības pazīmes.

#### ***Ietekme uz fertilitāti***

*Mesulid* 100 mg tablešu lietošana var pavājināt fertilitāti, un tās nav ieteicamas sievietēm, kas vēlas, lai iestātos grūtniecība. Sievietēm, kam ir apgrūtināta grūtniecības iestāšanās

vai kam tiek veikta izmeklēšana neauglības dēļ, jāapsver *Mesulid* 100 mg tablešu terapijas pārtraukšana (skatīt apakšpunktu 4.6).

*Mesulid* 100 mg tabletes satur laktozi, tāpēc pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Farmakodinamiskā mijiedarbība

###### *Citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):*

Nav ieteicama *Mesulid* vienlaicīga lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4) ar citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, to skaitā acetilsalicilskābi pretiekaisuma devā ( $\geq 1$  g reizes devā vai  $\geq 3$  g kā kopējo dienas devu).

###### *Kortikosteroīdi:*

Paaugstināts gastrointestinālu čūlu vai asiņošanas risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

###### *Antikoagulanti:*

NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, darbību (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem, kas saņem varfarīnu vai līdzīgus antikoagulantus, ir paaugstināts asiņošanas komplikāciju risks, ja viņi tiek ārstēti ar *Mesulid* 100 mg tabletēm. Tāpēc šī kombinācija nav ieteicama (skatīt arī apakšpunktu 4.4.) un ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem asinsreces traucējumiem (skatīt arī apakšpunktu 4.3). Ja no šīs kombinācijas lietošanas nav iespējams izvairīties, stingri jākontrolē antikoagulantu darbība.

###### *Antitrombotiskie līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI):*

paaugstināts gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

###### *Diurētiski līdzekļi, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori (AKE inhibitori) un angiotenzīna II antagonisti (AIIA):*

NPL var samazināt diurētisko un citu antihipertensīvo līdzekļu efektivitāti. Dažiem pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem cilvēkiem ar pavājinātu nieru darbību) AKE inhibitoru un ciklooksigenāzes inhibitoru vienlaicīga lietošana var izraisīt nieru darbības traucējumu progresēšanu, arī iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska.

Šādas mijiedarbības rašanās jāņem vērā pacientiem, kas lieto *Mesulid* 100 mg tabletes vienlaikus ar AKE inhibitoriem vai AIIA. Tāpēc šāda zāļu kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jāveic pareiza hidratācija, kā arī jāizanalizē nepieciešamība novērot nieru funkcijas pēc vienlaicīgās terapijas sākšanas un periodiski pēc tās.

Farmakokinētiskā mijiedarbība: nimesulīda ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

*Furosemīds:*

Veseliem cilvēkiem nimesulīds pārejoši samazina furosemīda ietekmi uz nātrija ekskreciju un – mazākā mērā – uz kālija ekskreciju, kā arī pavājina diurētisko reakciju. Nimesulīda un furosemīda vienlaicīga lietošana samazina (apmēram par 20%) AUC un furosemīda kumulatīvo ekskreciju, neietekmējot tā renālo klīrensu. Jāpiesargās, vienlaikus izvēloties furosemīda un *Mesulid* 100 mg tablešu terapiju jutīgiem nieru vai sirds slimniekiem, kā aprakstīts apakšpunktā 4.4.

*Litijs:*

Ir ziņots, ka nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi samazina litija klīrensu, un tas rezultējas ar litija līmeņa paaugstināšanās plazmā un tā toksicitāti. Ja *Mesulid* 100 mg tabletes tiek ordinētas pacientam, kas saņem litija terapiju, strikti jākontrolē litija līmenis.

*In vivo* ir pētīta arī potenciālā farmakokinētiskā mijiedarbība ar glībenklamīdu, teofilīnu, varfarīnu, digoksīnu, cimetidīnu un antacīdiem līdzekļiem (piem., alumīnija un magnija hidroksīda kombināciju). Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika novērota.

Nimesulīds inhibē CYP2C9. Var palielināties to zāļu koncentrācija plazmā, kas ir šā enzīma substrāti, ja tās lieto vienlaikus ar *Mesulid* 100 mg tabletēm.

Jāievēro piesardzība, ja nimesulīdu lieto vismaz 24 stundas pirms vai pēc metotreksāta terapijas, jo metotreksāta līmenis serumā var paaugstināties, līdz ar to var pastiprināties šo zāļu toksicitāte.

Tā kā prostaglandīnu sintēzes inhibitori, piemēram, nimesulīds, ietekmē nieru prostaglandīnus, var pastiprināties ciklosporīnu toksicitāte.

Farmakokinētiskā mijiedarbība: citu zāļu ietekme uz nimesulīda farmakokinētiku:

*In vitro* pētījumos konstatēts, ka tolbutamīds, salicilskābe un valproiskābe izspiež nimesulīdu no tā saistīšanās vietām.

Tomēr, lai gan ir iespējama ietekme uz koncentrāciju plazmā, nav konstatēts, ka šī mijiedarbība būtu klīniski nozīmīga.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

*Mesulid* 100 mg tablešu lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tāpat kā citi NPL, arī *Mesulid* 100 mg tabletes nav ieteicamas sievietēm, kas vēlas, lai iestātos grūtniecība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Prostaglandīnu sintēzes nomākums var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisku pētījumu rezultāti liecina par spontāna aborta, iedzimtu kardiālu anomāliju un gastrošīzes paaugstinātu risku pēc prostaglandīnu sintēzes

inhibitoru lietošanas grūtniecības pirmajā trimestrī. Kardiālu anomāliju absolūtais risks paaugstinājās no mazāk nekā 1% līdz apmēram 1,5%. Tika uzskatīts, ka risks paaugstinās līdz ar devu un terapijas ilgumu.

Tika konstatēts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana izraisa biežāku pirms un pēcimplantācijas embriofetālo bojāeju. Turklāt tika ziņots, ka dzīvniekiem, kas saņēma prostaglandīnu sintēzes inhibitorus organoģenēzes periodā, biežāk radās dažādas iedzimtas anomālijas, to skaitā kardiovaskulāras.

Pētījumos ar trušiem tika konstatēta atipiska reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3), bet nav pieejami atbilstoši dati par *Mesulid* 100 mg tablešu lietošanu grūtniecēm. Tāpēc potenciālais risks cilvēkiem nav zināms un nav ieteicams ordinēt zāles grūtniecības pirmo divu trimestru laikā, izņemot gadījumus, kad tās ir absolūti nepieciešamas.

Ja *Mesulid* 100 mg tabletes lieto sieviete, kas vēlas, lai iestātos grūtniecība, vai arī grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā, devai jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam – īsākam.

Grūtniecības trešā trimestra laikā visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var iedarboties

- uz augli, radot:
  - kardiopulmonālu toksicitāti (ar *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos un pulmonālu hipertensiju);
  - nieru darbības traucējumus, kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligohidramniju;
- uz māti un jaundzimušo grūtniecības beigās, radot:
  - iespējamu asins recēšanas laika pagarināšanos un antitrombotisku ietekmi, kas var rasties pat tad, ja lieto ļoti mazas devas;
  - dzemdes kontrakciju nomākumu, kas aizkavē vai pāldzina dzemdības.

Tāpēc *Mesulid* 100 mg tabletes ir kontrindicētas grūtniecības trešajā trimestrī.

Nav zināms, vai nimesulīds izdalās mātes pienā. *Mesulid* 100 mg tabletes ir kontrindicētas zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu *Mesulid* 100 mg tablešu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kam pēc *Mesulid* 100 mg tablešu lietošanas rodas reibonis, vertigo vai miegainība, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

### a) *Vispārīgs apraksts*

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši – lielās devās un ilgstoši) var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Saistībā ar NSPL lietošanu ir ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju. Ļoti retos gadījumos ziņots par bullozām reakcijām, to skaitā Stīvensa–Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi.

Biežāk novērotās blakusparādības ir gastrointestinālas. Var rasties peptiska čūla, perforācija un gastrointestināla asiņošana, kas dažkārt var būt letāla, īpaši gados vecākiem cilvēkiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Pēc zāļu lietošanas ir ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, meteorismu, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematemēzi, čūlainu stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt apakšpunktu 4.4 – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). Retāk ir novērots gastrīts.

### b) *Blakusparādību tabula*

Šis blakusparādību saraksts pamatots ar datiem, kas iegūti kontrolētos klīniskos pētījumos\* (apmēram 7800 pacientu) un pēcreģistrācijas novērošanā, un ziņojumu biežums klasificēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Reti	Anēmija* Eozinofīlija*
	Ļoti reti	Trombocitopēnija, pancitopēnija, purpura
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Reti	Paaugstināta jutība*
	Ļoti reti	Anafilakse
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Reti	Hiperkaliēmija*
<i>Psīhiski traucējumi</i>	Reti	Satraukums*, nervozitāte*
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Murgi*
	Retāk	Reibonis*
	Ļoti reti	Galvassāpes, miegainība
<i>Acu bojājumi</i>		Encefalopātija (Reja sindroms)
	Reti	Miglaina redze*
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Ļoti reti	Redzes traucējumi
	Ļoti reti	<i>Vertigo</i>
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Reti	Tahikardija*
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Hipertensija*

	Reti	Asinsizplūdumi*, asinsspiediena svārstības*, karstuma viļņi*
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Aizdusa*
	Ļoti reti	Astma, bronhu spazmas
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	Caureja* Slikta dūša* Vemšana*
	Retāk	Aizcietējums* Meteorisms*
	Ļoti reti	Gastrīts* Sāpes vēderā, dispepsija Stomatīts Melēna Gastrointestināla asiņošana Divpadsmitpirkstu zarnas čūla un perforācija Kuņģa čūla un perforācija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4 – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā)</i>	Ļoti reti	Hepatīts, fulminants hepatīts (to skaitā letāli gadījumi), dzelte, holestāze
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Retāk	Nieze* Izsitumi* Pastiprināta svīšana*
	Reti	Eritēma* Dermatīts*
	Ļoti reti	Nātrene, angioneirotiskā tūska, sejas tūska <i>Erythema multiforme</i> Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Reti	Dizūrija*, hematūrija*
	Ļoti reti	Urīna retence* Nieru mazspēja, oligūrija, intersticiāls nefrīts
<i>Vispārēji traucējumi</i>	Retāk	Tūska*
	Reti	Savārgums* Astēnija*
	Ļoti reti	Hipotermija
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās*
<i>*biežums pamatots klīniskajos pētījumos</i>		

## 4.9 Pārdozēšana

Simptomi, kas rodas pēc akūtas NPL pārdozēšanas, parasti aprobežojas ar letarģiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un sāpēm epigastrijā, kas parasti izzūd ar uzturošu terapiju. Var rasties kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Var rasties hipertensija, akūta nieru mazspēja, elpošanas nomākums un koma, bet tas notiek reti. Terapeitiskas NPL lietošanas laikā ziņots par anafilaktoīdām reakcijām, kas var rasties arī pēc pārdozēšanas.

Pēc NPL pārdozēšanas pacienti jāārstē ar simptomātisku un uzturošu terapiju. Nav zināms specifisks antidots. Nav pieejama informācija par nimesulīda izvadīšanu ar hemodialīzi, bet ņemot vērā tā augsto spēju saistīties ar plazmas olbaltumiem (līdz 97,5 %), maz ticama dialīzes lietderība pārdozēšanas gadījumā. Vemšanas izraisīšana un/vai aktivētas ogles (pieaugušiem 60 – 100 mg) lietošana un/vai osmotiski caurejas līdzekļi var būt indicēti pacientiem ar simptomiem 4 stundas pēc zāļu ieņemšanas vai pēc lielas pārdozēšanas. Forsēta diurēze, urīna sārmināšana, hemodialīze vai hemoperfūzija nevar būt lietderīga sakarā ar izteikto zāļu saistīšanos ar olbaltumiem. Jākontrolē nieru un aknu funkcijas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi nesteroīdi pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi  
ATĶ kods: M01AX17

Nimesulīds ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis ar pretsāpju un pretdrudža īpašībām, kas darbojas kā prostaglandīnu sintēzes fermenta ciklooksigenāzes inhibitors.

### 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nimesulīds labi uzsūcas, ja to lieto perorāli. Pēc vienreizējas 100 mg nimesulīda devas lietošanas pieaugušiem maksimālā koncentrācija plazmā 3 – 4 mg/l tiek sasniegta pēc 2 – 3 stundām. AUC ir 20 – 35 mg h/l. Nav noteikta statistiski nozīmīga atšķirība starp šiem raksturlielumiem un tiem, kas noteikti pēc 100 mg lietošanas divreiz dienā 7 dienas ilgi.

Līdz 97,5 % saistās ar plazmas olbaltumiem.

Nimesulīds plaši metabolizējas aknās daudzos veidos, tostarp ar citohroma P450 (CYP) 2C9 izoenzīmiem. Tādēļ iespējama zāļu mijiedarbība, vienlaikus lietojot zāles, kas tiek metabolizētas ar CYP2C9 (skatīt apakšpunktu 4.5). Galvenais metabolīts ir parahidroksi- atvasinājums, kas arī ir farmakoloģiski aktīvs. Kavēšanās laiks, līdz šis metabolīts parādās asinsritē, ir neliels (apmēram 0,8 stundas), taču tā veidošanās konstante nav liela un ir ievērojami mazāka nekā nimesulīda uzsūkšanās konstante.

Hidroksinimesulīds ir vienīgais metabolīts, kas noteikts plazmā un gandrīz pilnīgi tiek saistīts.  $T_{1/2}$  ir 3,2 – 6 stundas.

Nimesulīds izdalās galvenokārt urīnā (aptuveni 50 % no lietotās devas).

Tikai 1 – 3% izdalās neizmainītā veidā. Galvenais metabolīts hidroksinimesulīds atrodams tikai glikuronāta veidā. Aptuveni 29 % no devas pēc metabolizēšanās

izdalās ar izkārņījumiem.

Nimesulīda farmakokinētiskais profils gados veciem cilvēkiem pēc akūtas un atkārtotu devu lietošanas nemainījās.

Akūtā eksperimentālā pētījumā, kas tika veikts pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, nimesulīda un tā galvenā metabolīta maksimālās koncentrācijas plazmā nebija lielākas par tām, kādas bija veseliem brīvprātīgiem. AUC un T1/2 beta bija par 50 % lielāki, taču vienmēr kinētikas raksturlielumu robežās, ko novēroja, lietojot nimesulīdu veseliem brīvprātīgiem. Atkārtota lietošana neradīja zāļu uzkrāšanos. Nimesulīds ir kontrindicēts pacientiem ar aknu bojājumu (skatīt apakšpunktu 4.3).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā nimesulīdam tika novērota gastrointestināla, renāla un hepatiska toksicitāte.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos trušiem (bet ne žurkām) tika novēroti embriotoksiski un teratogēniski efekti (skeleta malformācijas, smadzeņu ventrikulu paplašināšanās) devas robežās, kas nebija toksiskas mātei. Žurkām agrīnā postnatālā periodā tika novērota palielināta pēcnācēju mirstība, un nimesulīdam pierādīta nevēlama ietekme uz auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Dokuzāta nātrijs sāls  
Hidroksipropilceluloze  
Laktozes monohidrāts  
Nātrijs cietes glikolāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidrogenizēta augu eļļa  
Magnija stearāts

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.Sargāt no mitruma.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Blisteros kartona kārbā pa 10 vai 30 tabletēm.

### **6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15, Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

97-0248

## **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

1997. gada 1.jūlijs / 2002. gada 5.augusts

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2010