

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VENTOR

100 mg, tableta

nimesulid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg nimesulida.

*Detaljan popis pomoćnih supstanci nalazi se u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

VENTOR tablete su uniformne, okrugle, svijetlo-žute tablete, sa ravnim površinama, sa facetom i sa poprečnom linijom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- liječenje akutnih bolova (vidjeti poglavlje 4.2),
- primarna dismenoreja.

VENTOR treba propisivati samo kao drugu liniju liječenja. Odluka o propisivanju nimesulida treba se bazirati na procjeni individualnog opšteg rizika kod pacijenta (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

VENTOR tablete treba upotrebljavati u najkraćem mogućem roku, u zavisnosti od kliničkog stanja.

Nadalje, neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru upotrebom minimalne efektivne doze, date u najkraćem vremenskom intervalu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti poglavlje 4.4).

Maksimalno vrijeme trajanja liječenja nimesulidom je 15 dana.

Odrasli:

Jedna tableta od 100 mg dva puta dnevno.

Starije osobe:

Kod starijih pacijenata nema potrebe za smanjenjem dnevne doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Djeca (uzrasta <12 godina):

Nimesulid je kontraindikovano kod ovih pacijenata (vidjeti također poglavlje 4.3).

Adolescenti (uzrasta 12 - 18 godina):

Na osnovu kinetičkog profila kod odraslih i na bazi farmakodinamičkih karakteristika nimesulida, nije potrebno podešavanje doze kod ovih pacijenata.

Poremećaji funkcije bubrega:

Na osnovu farmakokinetike nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa slabim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30-80 ml/min), dok su nimesulid tablete 100 mg kontraindikovane u slučaju teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti poglavlja 4.3 i 5.2).

Poremećaji jetre:

Upotreba nimesulid tableta 100 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem jetre (vidjeti poglavlja 4.3 i 5.2).

Način primjene

Oralna upotreba.

Preporučuje se uzimanje VENTOR tableta 100 mg nakon obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na nimesulid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.;
- Historija hipersenzitivnih reakcija (npr. bronhospazam, rinitis, urtikarija, nazalni polipi) od acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova;

- Historija hepatotoksičnih reakcija uzrokovanih nimesulidom;
- Istovremena primjena sa drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima;
- Alkoholizam, ovisnost o lijekovima;
- Historija gastrointestinalnih krvarenja ili perforacije, povezano sa prethodnom terapijom NSAIL-a;
- Aktivni ili historija rekurentnog želučanog ulkusa/hemoragije (dvije ili više različitih epizoda ili dokazana ulceracija ili krvarenje);
- Cerebrovaskularno krvarenje ili drugo aktivno krvarenje ili poremećaji krvarenja;
- Teški koagulacioni poremećaji;
- Teško srčano zatajenje;
- Teško oštećenje bubrega;
- Oštećenje jetre;
- Pacijenti sa groznicom ili simptomima sličnim gripu;
- Djeca mlađa od 12 godina;
- Treći trimestar trudnoće i dojenje (vidjeti poglavlja 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Trebalo bi izbjeći korištenje nimesulida istovremeno sa NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2. Pored toga, pacijentima treba savjetovati da se uzdrže od istovremenog uzimanja drugih analgetika.

Neželjeni efekti se mogu minimizirati ukoliko se upotrebljava minimalna efektivna doza u najkraćem vremenskom periodu, potrebna za kontrolu simptoma (vidjeti poglavlje 4.2).

Liječenje treba prekinuti ukoliko nije primijećena korist od primjene lijeka.

Efekti na jetru

Rijetko je prijavljeno da je upotreba nimesulid tableta 100 mg povezana sa ozbiljnim reakcijama na jetri, uključujući vrlo rijetko i slučajeve sa smrtnim ishodom (također vidjeti poglavlje 4.8). Kod pacijenata, kod kojih se za vrijeme terapije nimesulidom javljaju simptomi oštećenja jetre (npr. anoreksija, mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, umor, taman urin) ili abnormalni testovi funkcije jetre, terapiju treba prekinuti. Ovi pacijenti više ne trebaju uzimati nimesulid. Oštećenje jetre, u najvećem broju slučajeva reverzibilno, prijavljeno je poslije kratkotrajne izloženosti lijeku.

Pacijenti, kod kojih se za vrijeme liječenja nimesulidom javila groznica ili simptomi slični gripu, trebaju prekinuti terapiju.

Gastrointestinalni efekti

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacija: Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, su prijavljeni kod svih NSAIL, u bilo koje vrijeme liječenja, sa znacima upozorenja ili bez njih, ili sa prethodnom historijom gastrointestinalnih epizoda.

Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći kod povećanih doza NSAIL, kod pacijenata sa historijom ulkusa, naročito ako su komplikovani s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti poglavlje 4.3) i kod starijih osoba. Ovi pacijenti trebaju započeti liječenje sa najnižim dostupnim dozama. Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata koji zahtijevaju istovremenu upotrebu niskih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dole i 4.5) treba uzeti u obzir primjenu kombinovane terapije sa zaštitnim sredstvima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe). Pacijenti sa historijom GI toksičnosti, posebno kada su stariji, potrebno je da prijave bilo kakve neuobičajene abdominalne simptome (naročito GI krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja.

Gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije/perforacija mogu se javiti u bilo koje vrijeme liječenja, sa znacima upozorenja ili bez njih, ili prethodnom historijom gastrointestinalnih epizoda. Ukoliko se pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, terapiju nimesulidom treba prekinuti. Nimesulid treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa gastrointestinalnim poremećajima, uključujući i historiju peptične ulceracije, historiju gastrointestinalnog krvarenja, ulcerozni kolitis ili Crohn-ovu bolest.

Treba obratiti pažnju na pacijente koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog uzimanja serotonina ili antikoagulansi kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti poglavlje 4.5).

Kada se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija javlja kod pacijenata koji primaju nimesulid, liječenje treba prekinuti.

NSAIL treba pažljivo davati pacijentima sa historijom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohn-ova bolest) jer njihovo stanje može biti pogoršano (vidjeti poglavlje 4.8 - neželjena dejstva).

Stariji pacijenti: stariji pacijenti imaju pojačanu učestalost pojave neželjenih dejstava na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti fatalni (vidjeti poglavlje 4.2). Zbog toga je potrebno odgovarajuće kliničko praćenje.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Odgovarajuće praćenje i savjeti su potrebni za pacijente sa historijom hipertenzije i/ili blage do umjerene kongestivne srčane insuficijencije, jer su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i pojave edema povezani sa NSAIL terapijom.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da korištenje nekih NSAIL-a (posebno kod visokih doza i dugotrajnog liječenja) može biti povezano sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka za isključivanje takvog rizika za nimesulid.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, ustanovljenom ishemičnom bolešću srca, perifernim arterijskim bolestima i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem, mogu uzimati nimesulid samo nakon pažljivog razmatranja. Slično razmatranje treba napraviti prije početka dugotrajnog liječenja kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Pošto nimesulid može uticati na funkciju trombocita, zbog toga se treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa hemoragičnom diatezom (također vidjeti poglavlje 4.3). Međutim, nimesulid tablete 100 mg nisu zamjena za acetilsalicilnu kiselinu za kardiovaskularnu profilaksu.

Efekti na bubrežima

Kod pacijenata sa bubrežnim ili srčanim oštećenjem potreban je oprez zbog toga što upotreba nimesulida može da rezultira pogoršanjem bubrežne funkcije. U slučaju pogoršanja liječenje treba prekinuti (također vidjeti poglavlje 4.5).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, su prijavljeni veoma rijetko, u vezi sa upotrebom NSAIL-a (vidjeti poglavlje 4.8). Izgleda da su pacijenti pod najvećim rizikom od ovih reakcija u ranom početku terapije, u većini slučajeva početak reakcije se javlja tokom prvog mjeseca liječenja. Liječenje nimesulid tabletama 100 mg treba prekinuti kod prvog pojavljivanja kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg znaka preosjetljivosti.

Prijavljeni su slučajevi fiksne erupcije izazvane lijekom povezano sa upotrebom nimesulida.

Nimesulid se ne bi trebao ponovo uvoditi kod pacijenata sa istorijom fiksne erupcije izazvane lijekom uzrokovane upotrebom nimesulida (vidjeti poglavlje 4.8).

Efekti na plodnost

Upotreba nimesulid tableta od 100 mg može poremetiti plodnost kod žena i ne preporučuje se za upotrebu ženama koje žele da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne, ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba uzeti u obzir prekid terapije sa tabletama nimesulida 100 mg (vidjeti poglavlje 4.6).

VENTOR tablete sadrže laktozu monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, tj. galaktozemijom ili glukozu-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Ostali nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

Kombinovana upotreba nimesulida (vidjeti poglavlje 4.4) sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, uključujući acetilsalicilnu kiselinu datu u antiinflamatornim dozama (≥ 1 g kao pojedinačni unos ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna količina) nije preporučljiva.

Kortikosteroidi

Povećani rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Antikoagulanasi

NSAIL mogu pojačati efekte antikoagulanasa, kao što je varfarin (vidjeti poglavlje 4.4). Pacijenti koji primaju varfarin ili neki drugi antikoagulanasi izloženi su većem riziku od komplikacija usljed krvarenja

kada uzimaju nimesulid. Iz tog razloga ova kombinacija se ne preporučuje (vidjeti takođe poglavlje 4.4) i kontraindikovana je kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem koagulacije (vidjeti takođe poglavlje 4.3). Ukoliko je ova kombinacija neophodna, onda se mora pažljivo pratiti antikoagulantno dejstvo.

Antiagregacione supstance i selektivni inhibitori ponovnog uzimanja serotonina (SSRI): povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Diuretici, inhibitori enzima konverzije angiotenzina (ACE inhibitori) i antagonisti angiotenzina II (AIIA) NSAID mogu smanjiti efikasnost diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Kod nekih pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (npr. dehidriranim pacijentima ili starijim osobama sa oštećenom funkcijom bubrega), istovremena primjena ACE inhibitora i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do progresije pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući mogućnost akutne bubrežne insuficijencije, koja je u normalnim uslovima reverzibilna.

Pojavu ovih interakcija treba uzeti u obzir kod pacijenata koji treba da uzimaju tablete nimesulid 100 mg u isto vrijeme sa ACE inhibitorima ili AIIA. Shodno tome, ovu kombinaciju lijekova treba davati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da budu pravilno hidrirani, i potrebno je praćenje funkcije bubrega nakon početka istovremenog liječenja i periodično nakon toga.

Farmakokinetičke interakcije: efekti nimesulida na farmakokinetiku drugih lijekova

Furosemid:

Kod zdravih osoba, nimesulid privremeno smanjuje dejstvo furosemida na ekskreciju natrijuma i u manjem obimu, ekskreciju kalijuma i smanjuje diuretički odgovor.

Istovremeno upotreba nimesulida i furosemida uzrokuje smanjenje (od oko 20%) AUC i kumulativnu ekskreciju furosemida, bez uticaja na renalni klirens.

Istovremena upotreba furosemida i nimesulida zahtijeva oprez kada postoji sumnja da se radi o pacijentu sa bubrežnim ili srčanim oboljenjem, kao što je opisano u poglavlju 4.4.

Litijum:

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi smanjuju klirens litijuma, što ima za posljedicu povećanje nivoa litijuma u plazmi i njegovu toksičnost. Ako se nimesulid propisuje pacijentima koji su na terapiji litijumom, treba pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u plazmi.

Potencijalne farmakokinetičke interakcije sa glibenklamidom, teofilinom, varfarinom, digoksinom, cimetidinom i nekim od antacidnih preparata (npr. kombinacija aluminijum i magnezijum hidroksida) proučavane su *in vivo*. Nisu primijećene klinički značajne interakcije.

Nimesulid inhibira CYP2C9. Koncentracija lijekova koji su supstrati ovog enzima u plazmi može biti povećana kada se nimesulid daje istovremeno.

Takođe je potreban oprez ako se nimesulid upotrebljava manje od 24 sata prije ili poslije terapije metotreksatom, jer se nivo metotreksata u serumu može povećati i samim tim, da se toksičnost lijeka poveća.

Zbog svog djelovanja na bubrežne prostaglandine, inhibitori enzima prostaglandin sintetaze kao što je nimesulid mogu povećati nefrotoksičnost ciklosporina.

Farmakokinetičke interakcije: Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku nimesulida

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da tolbutamid, salicilna kiselina i valproinska kiselina mogu istisnuti nimesulid sa mjesta vezivanja za proteine plazme. Međutim, uprkos mogućem uticaju na nivo u plazmi, nije pokazan klinički značaj ove interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i plodnost:

Upotreba nimesulida je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3).

Kao i drugi NSAID, nimesulid 100 mg se ne preporučuje kod žena koje planiraju da zatrudne (vidjeti poglavlje 4.4). Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan uticaj na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Rezultati epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja i kardijalnih malformacija i gastroshize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u prvoj fazi trudnoće. Apsolutni rizik od srčanih malformacija povećan je sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem liječenja.

Kod životinja, pokazano je da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitka pre i postimplantacije i embryo-fetalne smrtnosti. Nadalje, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, prijavljena je kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Studije kod zečeva su pokazale atipičnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3) i nisu dostupni odgovarajući podaci o primjeni nimesulid tableta od 100 mg kod trudnih žena.

Od 20 sedmice trudnoće i nadalje, upotreba nimesulid tableta 100 mg može uzrokovati oligohidramnion koji je rezultat fetalne bubrežne disfunkcije. Ovo se može dogoditi ubrzo nakon

početka liječenja i obično je reverzibilan nakon prekida liječenja. Osim toga, bilo je izvještaja o konstrikciji ductus arteriosusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od čega se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, nimesulid 100mg tablete ne treba davati osim ako je to neophodno.

Ako nimesulid tablete 100 mg koristi žena koja pokušava da zatrudni, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doza i trajanje liječenja trebalo bi da budu što je moguće manje.

Antenatalni monitoring za oligohidramnion i konstrikciju duktus arteriosusa treba razmotriti nakon izlaganja nimesulid tableta 100 mg nekoliko dana od 20. sedmice trudnoće i nadalje. Nimesulid tablete 100mg treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili konstrikcija ductus arteriosusa.

U trećem trimestru trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti:

• Fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućne hipertenzije);
- bubrežnoj disfunkciji (vidjeti iznad), koja može napredovati do bubrežne insuficijencije sa oligohidramnionom;

• Majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produženju vremena krvarenja i antiagregacionom efektu koji mogu nastati čak i pri vrlo niskim dozama;

- Inhibiciji kontrakcija uterusa koja ima za posljedicu kašnjenje ili produženje porođaja.

Shodno tome, tablete nimesulid 100 mg su kontraindikovane tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se nimesulid izlučuje u majčinom mlijeku. Nimesulid 100 mg tablete su kontraindicirane prilikom dojenja (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.5).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije o uticaju nimesulida na sposobnost za upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama. Međutim, pacijenti kod kojih se javlja ošamućenost, vrtoglavica ili pospanost nakon uzimanja nimesulida, trebaju se suzdržati od upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Opšti opis

Kliničke studije i epidemiološki podaci sugerišu da korištenje nekih NSAIL-a (posebno u visokim dozama i dugotrajnom liječenju) može biti povezano sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavljeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija, povezani sa NSAIL liječenjem. Prijavljeni su veoma rijetki slučajevi buloznih reakcija, uključujući Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Najčešće primijećeni neželjeni događaji su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptični ulkusi, perforacija ili GI krvarenje, ponekad smrtonosni, naročito kod starijih osoba (vidjeti poglavlje 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u stomaku, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohn-ova bolest (vidjeti poglavlje 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi), prijavljeni su nakon primjene. Manje često je zabilježen gastritis.

b) Tabela neželjenih dejstava

Navedena neželjena dejstva se baziraju na podacima iz kontrolisanih kliničkih studija* (na oko 7800 pacijenata) i postmarketinških podataka sa učestalošću pojavljivanja definisanom na sljedeći način: Vrlo često (>1/10); Često (>1/100, <1/10); Manje često (>1/1000, <1/100); Rijetko (>1/10000, <1/1000); Vrlo rijetko (<1/10000), uključujući i izolovane slučajeve.

<i>Poremećaji krvi</i>	Rijetko	Anemija* Eozinofilija*
	Vrlo rijetko	Trombocitopenija Pancitopenija Purpura
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Rijetko	Preosjetljivost*
	Vrlo rijetko	Anafilaksa
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	Hiperkalijemija*

<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Rijetko	Anksioznost* Nervoza* Košmari*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Manje često	Vrtoglavica*
	Vrlo rijetko	Glavobolja Pospanost Encefalopatija (Reyeov sindrom)
<i>Poremećaji vida</i>	Rijetko	Zamagljeni vid*
	Vrlo rijetko	Vizuelni poremećaji
<i>Poremećaji sluha i ravnoteže</i>	Vrlo rijetko	Vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	Rijetko	Tahikardija*
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Manje često	Hipertenzija*
	Rijetko	Hemoragija* Fluktuacija krvnog pritiska* Naleti toplote*
<i>Respiratorni, poremećaji</i>	Manje često	Dispneja*
	Vrlo rijetko	Astma Bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Često	Dijareja* Mučnina* Povraćanje*
	Manje često	Opstipacija* Naduvanost* Gastrointestinalno krvarenje Duodenalni ulkus i perforacija Gastrični ulkus i perforacija
	Vrlo rijetko	Gastritis* Abdominalni bolovi Dispepsija Stomatitis Melena
<i>Poremećaji jetre i žuči (vidjeti poglavlje 4.4 "Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi")</i>	Često	Povišeni jetreni enzimi
	Vrlo rijetko	Hepatitis Fulminantni hepatitis (uključujući fatalne slučajeve) Žutica Holestaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Manje često	Pruritus* Kožni osip* Pojačano znojenje*
	Rijetko	Eritem* Dermatitis*
	Vrlo rijetko	Urtikarija Angioneurotski edem Edem lica Eritema multiforme Stevens-Johnson sindrom Toksična epidermalna nekroliza
	Nepoznato	Fiksna erupcija izazvana lijekom (vidjeti poglavlje 4.4)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Rijetko	Dizurija* Hematurija*
	Vrlo rijetko	Zadržavanje urina* Zatajenje bubrega Oligurija Intersticijalni nefritis
<i>Opšti poremećaji</i>	Manje često	Edem*
	Rijetko	Umor* Astenija*

	Vrlo rijetko	Hipotermija
--	--------------	-------------

**Učestalost iz kliničkih ispitivanja*

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- *Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili*
- *Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koja se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).*

4.9 Predoziranje

Simptomi poslije akutnog predoziranja NSAIL-om su uobičajeno ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i epigastične bolove, koji su općenito reverzibilni poslije primjene suportivne terapije. Može se javiti gastrointestinalno krvarenje. Rjeđe se mogu javiti hipertenzija, akutna slabost bubrega, respiratorna depresija i koma. Anafilaktoidne reakcije su prijavljene pri terapijskoj ingestiji NSAIL, i mogu se pojaviti u slučaju predoziranja.

Pri predoziranju NSAIL-om, trebaju se preduzeti simptomatske i suportivne mjere. Ne postoji specifičan antidot. Nema informacija o odstranjivanju nimesulida hemodijalizom, no zbog vezivanja za proteine u velikoj mjeri (do 97.5%), dijaliza nije korisna u slučaju predoziranja nimesulidom. Izazivanje povraćanja i/ili medicinski ugalj (60-100 g) kod odraslih i/ili osmotska katarza mogu biti indikovani kod pacijenata u toku 4 sata od ingestije nimesulida sa simptomima ili nakon velikog predoziranja. Forsirana diureza, alkalinizacija urina, hemodijaliza ili hemoperfuzija nisu korisne, zbog obimnog vezivanja nimesulida za plazmatske proteine. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lijekovi; ostali nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lijekovi

Anatomsko-terapeutsko-hemijska klasifikacija (ATC): M01AX17

Nimesulid je nesteroidni antiinflamatorni lijek sa izraženim analgetskim dejstvom i antipiretičkim svojstvama, koji djeluje kao inhibitor enzima ciklooksigenaze koji učestvuje u sintezi prostaglandina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nimesulid se dobro apsorbuje poslije oralne primjene. Poslije pojedinačne doze od 100 mg nimesulida, maksimalni plazma nivoi od 3-4 mg/l kod odraslih, se postižu poslije 2-3 sata. AUC=20-35 mg h/l. Nisu zabilježene statistički značajne razlike i poslije primjene 100 mg nimesulida, kada je primijenjen dva puta dnevno, u toku 7 dana.

Do 97.5% se vezuje za plazma proteine.

Nimesulid se ekstenzivno metabolizira u jetri preko više metaboličkih puteva, uključujući i citohrom P450 (CYP) 2C9 izoenzime. Zbog toga, postoji mogućnost od interakcija pri istovremenoj primjeni lijekova koji se metaboliziraju preko CYP2C9 (vidjeti poglavlje 4.5). Glavni metabolit je para-hidroksi derivat, koji je isto tako farmakološki aktivan. Vrijeme prije pojave ovog metabolita u cirkulaciji je kratko (oko 0.8 sati) i konstanta ove formacije nije visoka i bitno je niža od konstante apsorpcije nimesulida. Hidroksinimesulid je jedinstveni metabolit koji je nađen u plazmi i skoro da je u potpunosti konjugovan. $T_{1/2}$ je između 3.2 i 6 sati.

Nimesulid se izlučuje uglavnom preko urina (oko 50% od primijenjene doze). Samo 1-3% se izlučuje u nepromijenjenom obliku. Hidroksinimesulid, glavni metabolit je nađen samo kao glukoronat. Oko 29% doze se izlučuje u fecesu.

Kinetički profil nimesulida kod starijih lica poslije pojedinačne i ponovljene doze je nepromijenjen.

U eksperimentu koji je vršen kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (kreatinin klirens 30-80 ml/min) u poređenju sa zdravim dobrovoljcima, maksimalni plazma nivoi nimesulida i njegovog glavnog metabolita nisu bili veći u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. AUC i $T_{1/2}$ su bili

50% veći, no uvijek u okvirima kinetičkih vrijednosti, zabilježenih sa nimesulidom kod zdravih dobrovoljaca.

Ponavljana primjena nimesulida ne dovodi do akumulacije lijeka.

Nimesulid je kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci otkrivaju da ne postoji posebna opasnost za ljude, bazirano na konvencionalnim studijama o farmakologiji bezbjednosti, toksičnosti poslije višekratne doze, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu.

U studijama toksičnosti poslije višekratne doze, nimesulid je pokazao gastrointestinalnu, bubrežnu i toksičnost za jetru.

U reproduktivnim studijama toksičnosti, embriotoksični i teratogeni efekti (skeletalne malformacije, dilatacija cerebralnih komora) bili su zabilježeni kod zečeva, ali ne i kod štakora, pri netoksičnim dozama kod majki. Kod štakora, povećani mortalitet potomstva bio je zabilježen u ranom postnatalnom periodu i nimesulid je pokazao neželjena dejstva na fertilitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Dioktil natrijum sulfosukcinat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hidrogenizovano ricinusovo ulje, magnezijum stearat, natrijum škrob glikolat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3. Rok trajanja

Tri (3) godine u originalnom pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutija sa 1 blister pakovanjem (PVC/PVDC/Al) od 10 tableta od 100 mg.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

Neupotrijebljeni lijek ili ostaci lijeka se odlažu u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Replek AD Skoplje

Kozle 188, Skoplje,

Republika Severna Makedonija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Replek Farm DOOEL Skoplje

Kozle 188, Skoplje,

Republika Severna Makedonija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

REPLEK D.O.O:

ul. Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo Centar, Kanton Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
VENTOR, 100 mg, tableta: 04-07.3-2-4723/22 od 03.10.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 05.08.2025.