

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

COXTRAL

Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	Подпис: 17/28.09.07
4/07.08.07	<i>M. V. K.</i>

1. Търговско име на лекарствения продукт

COXTRAL

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Nimesulide 100 mg в една таблетка.

3. Лекарствена форма

Таблетки.

Външен вид:

Светло жълти, кръгли, биконвексни таблетки, с "CX" шамповано от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на остра болка.

Симптоматично лечение на болезнен остеоартрит.

Първична дисменорея.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Coxtral трябва да се използва възможно най-кратко, в съответствие с изискванията на клиничната ситуация.

Възрастни:

Възрастни и деца над 12 години приемат по 1 таблетка Coxtral сутрин (100 mg nimesulide) и вечер, след хранене (дневната доза е 200 mg nimesulide). Продължителността на лечението обикновено е 3 – 7 дни (най-много 15 дни). Продължителна употреба е възможна при лечение на артроза. Проведено е контролирано клинично проучване в интервал от 6 месеца.

Пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст не е необходимо намаляване на дозировката (виж т. 5.2.).

Деца (< 12 години): Nimesulide е противопоказан при тези пациенти (виж т. 4.3.).



Младежи (от 12 до 18 години): Въз основа на кинетичният профил при възрастни и фармакодинамичните характеристики на nimesulide, не е необходимо коригиране на дозировката при тези пациенти.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не е необходимо приспособяване на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбреците (креатининов клирънс 30-80 ml/min), докато в случай на тежка бъбречна недостатъчност nimesulide е противопоказан (креатининов клирънс под 30 ml/min) (виж т. 4.3. и 5.2.).

Пациенти с увредена чернодробна функция: Nimesulide е противопоказан при пациенти с увредена чернодробна функция (виж т.5.2.).

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4.).

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към nimesulide или към някое от помощните вещества.

Реакции на свръхчувствителност в анамнезата (напр. бронхоспазъм, ринит, уртикария) свързани с ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Хепатотоксични реакции към nimesulide в анамнезата.

Активна стомашна или дуоденална язва, повторно улцерирание или гастроинтестинално кървене в анамнезата, инсулт или друго активно кръвотечение или нарушение.

Тежко нарушение в коагулацията на кръвта.

Тежка сърдечна недостатъчност.

Тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане.

Деца под 12 години.

Трети триместър от бременността и по време на кърмене (виж т. 4.6 и 5.3.).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).



Лечението трябва да бъде прекъснато, ако няма видимо подобрене.

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при nimesulide.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с nimesulide само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене)

Рядко са докладвани сериозни чернодробни реакции, свързани с nimesulide, включително много рядко – фатални такива (виж също т. 4.8.). Лечението трябва да бъде прекратено при пациенти, показващи признаци на чернодробно увреждане по време на лечението с nimesulide (като анорексия, гадене, повръщане, стомашни болки, умора, потъмняване на урината) или такива, при които резултатите от чернодробните тестове са извън нормалните граници. При тези пациенти не трябва повторно да се опитва прилагане на nimesulide. Докладвано е увреждане на черния дроб, в повечето случаи обратимо, дори след краткотрайно приложение на лекарственото вещество.

Трябва да се избягва едновременното прилагане на nimesulide и хепатотоксични лекарствени продукти, както и злоупотребата с алкохол по време на лечението, тъй като е възможно повишаване на риска от чернодробни увреждания.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от употребата на други аналгетици по време на лечението с nimesulide. Не се препоръчва едновременната употреба на различни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Възможно е да се появи гастроинтестинално кървене или улцерация/перфорация по време на лечението, с или без предупредителни симптоми или гастроинтестинални проблеми в миналото. Прилагането на nimesulide трябва да бъде прекратено при появата на гастроинтестинално кървене или улцерация. Nimesulide трябва да се прилага



внимателно при пациенти с гастроинтестинални нарушения, включително пептична язва, гастроинтестинална хеморагия в анамнезата, улцерозен колит или болест на Crohn.

При пациенти с бъбречни или сърдечни заболявания е необходимо внимание тъй като лечението с nimesulide може да предизвика влошаване на бъбречната функция. В този случай лечението трябва да се прекъсне (виж също т. 4.5.).

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към нежеланите реакции на НСПВС, включително гастроинтестинална хеморагия и перфорация, влошена бъбречна, сърдечна и чернодробна функции. Поради това се препоръчва съответно клинично наблюдение.

Тъй като nimesulide може да повлияе тромбоцитната функция, той трябва да се използва с внимание при пациенти с хеморагична диатеза (виж също т. 4.3.). Обаче, nimesulide не е заместител на ацетилсалициловата киселина при кардиоваскуларна профилактика.

НСПВС могат да маскират признаците (температура), дължащи се на скрита бактериална инфекция.

Употребата на nimesulide може да увреди фертилността при жените и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат проблеми със забременяването или провеждат изследвания за стерилност, трябва да се обсъди спиране на лечението с nimesulide (виж т. 4.6.).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

При пациенти, приемащи варфарин или други антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина се увеличава риска от кървене когато се лекуват с nimesulide. Поради това тази комбинация не се препоръчва (виж също т. 4.4.) и е противопоказана при пациенти с тежки нарушения на коагулацията на кръвта (виж също т. 4.3.). Ако тази комбинация не може да бъде избягната, действието на антикоагуланта трябва да бъде следено внимателно.

Фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия с диуретици

При здрави субекти nimesulide понижава преходно ефекта на фуросемид върху екскрецията на натрий и в по-малка степен върху екскрецията на калий и намалява диуретичното му действие.

Едновременното прилагане на nimesulide и фуросемид предизвиква понижаване (около 20%) на AUC и нарастващо отделяне на фуросемид, без да се повлиява неговия бъбречен клирънс.



Едновременната употреба на nimesulide и фуросемид изисква внимание при чувствителни сърдечно- и бъбречноболни пациенти, както е описано в т. 4.4.

Фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени продукти

Нестероидните противовъзпалителни средства забавят клирънса на лития, в резултат се повишават плазмените нива и токсичността на лития. Ако nimesulide се предписва на пациенти, приемащи литий, нивата на лития трябва да се контролират внимателно.

Потенциални фармакокинетични взаимодействия с глибенкламид, теофилин, варфарин, дигоксин, циметидин и антациди (такива като комбинация на алуминиев и магнезиев хидрооксид) са наблюдавани *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

Nimesulide инхибира CYP2C9. Плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати за този ензим, могат да се повишат когато се прилагат едновременно с nimesulide.

Необходимо е внимание ако nimesulide се прилага по-малко от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, защото серумното ниво на метотрексата може да се повиши и така да се повиши и токсичността му.

Инхибиторите на синтеза на простагландини, като nimesulide, могат да повишат нефротоксичността на циклоспорините поради тяхното влияние върху бъбречните простагландини.

Влияние на други лекарствени продукти върху nimesulide

In vitro изследвания са показали изместване на nimesulide от местата на свързване от толбутамид, салицилова киселина и valproic acid. Независимо от възможното влияние върху плазмените нива, тези взаимодействия не са показали клинична значимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на nimesulide е противопоказана през третия триместър от бременността (виж т. 4.3.).

Подобно на другите НСПВС nimesulide не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (виж т. 4.4.).

Също както другите НСПВС, за които е известно, че инхибират синтеза на простагландини, nimesulide може да предизвика предварително затваряне на ductus arteriosus, пулмонарна хипертензия, олигурия, oligoamnios и повишен риск от кървене, ленива матка и периферен оток. Наблюдавани са изолирани случаи на бъбречна



недостатъчност при новородени от майки, които са приемали nimesulide в напреднала бременност.

Изследвания при зайци са показали атипична репродуктивна токсичност (виж т.5.3.) и няма достатъчно данни за използването на съдържащи nimesulide лекарствени продукти при бременни жени. Поради това потенциалният риск при хора е неизвестен и предписването на лекарственият продукт през първите два триместъра на бременността не се препоръчва.

Кърмене

Не е известно дали nimesulide преминава в майчиното мляко. Nimesulide е противопоказан в периода на кърмене (виж т. 4.3. и 5.3.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма изследвания на влиянието на nimesulide върху способността за шофиране и работа с машини. Но, пациенти, при които след приемане на nimesulide се наблюдават виене на свят, замаяност или сънливост трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на контролирани клинични изследвания (приблизително 7 800 пациенти) и пост маркетингови проучвания са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които могат да се класифицират в зависимост от честотата на тяхното проявяване, условно така: много чести (> 1/10), чести (> 1/100 < 1/10), нечести (> 1/1000 < 1/100), редки (> 1/10000 < 1/1000), много редки (< 1/10000), включително и изолирани случаи.

<i>Кръв</i>	Редки	Анемия*, еозинофилия*
	Много редки	Тромбоцитопения, панцитопения, пурпура
<i>Имунна система</i>	Редки	Свръхчувствителност*
	Много редки	Анафилаксия
<i>Метаболизъм и храносмилателни нарушения</i>	Редки	Хиперкалемия*
<i>Психични нарушения</i>	Редки	Потиснатост*, нервност*, кошмари*
<i>Нервна система</i>	Нечести	Замаяност*
	Много редки	Главоболие, сънливост, енцефалопатия (синдром на Рей)
<i>Очи</i>	Редки	Замъглено зрение
	Много редки	Зрителни нарушения
<i>Слух и уши</i>	Много редки	Вертиго



Сърце	Редки	Тахикардия*
Съдови нарушения	Нечести	Хипертензия*
	Редки	Хеморагия*, нестабилно кръвно налягане*, горещи вълни*
Дихателна система	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма, бронхоспазъм
Гастроинтестинален тракт	Чести	Диария*, гадене*, повръщане*
	Нечести	Констипация*, метеоризъм*, гастрит*
	Много редки	Коремна болка, диспепсия, стоматит, мелена, гастроинтестинално кървене, дуоденална язва и перфорация, стомашна язва и перфорация
Черен дроб и жлъчка (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба)	Много редки	Хепатит, скоротечен хепатит (включително смъртни случаи), жълтеница, холестаза
Кожна и подкожни тъкани	Нечести	Пруритус*, обрив*, засилено изпотяване*
	Редки	Еритема*, дерматит*
	Много редки	Уртикария, ангионевротична едема, оток на лицето, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
Бъбреци	Редки	Дезурия*, хематурия*, задържане на урина*
	Много редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, интерстициален нефрит
Общи	Нечести	Оток*
	Редки	Неразположение*, слабост*
	Много редки	Хипотермия
Лабораторни изследвания	Чести	Повишаване на чернодробните ензими*

* честотата е определена при клинични изследвания

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, ако контролирането на симптомите се постига при възможно най-краткотрайно лечение.

4.9. Предозиране

Симптомите при остро предозиране на НСПВС обикновено са ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастриума, които в повечето случаи са обратими. Възможна е появата на гастроинтестинално кървене. Рядко е възможна появата на хипертензия, остра бъбречна недостатъчност, потискане на дишането и кома. Анафилактоидни реакции са докладвани при приемане на терапевтични дози НСПВС и е възможно да се проявят при предозиране.

В случай на предозиране на НСПВС на пациентите трябва да се предостави симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфичен антидот. Няма данни относно



отделянето на nimesulide чрез хемодиализа, но предвид високата степен на свързване с плазмените протеини (до 97,5%), малко вероятно е диализата да е ефективна при предозиране. Повръщане и/или активен въглен (60 до 100g при възрастни) и/или осмотично почистване могат да се приложат до 4 часа след предозирането или след появата на симптомите. Принудителна диуреза, алкализирание на урината, хемодиализа или хемоперфузия вероятно няма да помогнат поради високата степен на свързване с протеините. Трябва да се следят функциите на бъбреците и черния дроб.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Нестероидно противовъзпалително средство с аналгетични и антипиретични свойства.

АТС код: M01AX17

Механизъм на действие:

Nimesulide е нестероидно противовъзпалително средство с аналгетични и антипиретични свойства, което действа като инхибитор на простагландиновия синтез на ензима цикло-оксигеназа.

5.2. Фармакокинетични свойства

Nimesulide се абсорбира добре след перорален прием. След прилагане на единична доза от 100 mg при възрастни достига максимална плазмена концентрация от 3-4 mg/l сред 2-3 часа. AUC е 20-35 mg/h. Няма статистически значими различия между тези стойности и стойностите получени след прилагане на 100 mg nimesulide два пъти дневно в продължение на 7 дни.

До 97,5% се свързва с плазмените протеини.

Nimesulide се метаболизира главно в черния дроб, следвайки различни пътища, включващи цитохром P450 (CYP) 2C9 изоензими. Затова съществува потенциална възможност за взаимодействие с други, едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C9 (виж т. 4.5.). Главният метаболит е пара-хидроксидериват, който също е фармакологично активен. Времето преди появата на този метаболит в кръвообращението е кратко (около 0,8 часа), но неговата константа на образуване не е висока и е значително по-ниска от абсорбционната константа на nimesulide. Хидроксинимезулид е единственият метаболит открит в плазмата и той се почти напълно свързан. $T_{1/2}$ е между 3,2 и 6 часа.



Nimesulide се отделя главно с урината (приблизително 50% от приетата доза). Само 1-3% се отделят в непроменен вид. Хидроксинимезулид, основният метаболит, е открит само като глюкуронат. Приблизително 29% от приетата доза се отделят след метаболизиране чрез фекалиите.

При пациенти в напреднала възраст кинетичният профил на nimesulide не се променя след ударно и многократно приложение.

В условията на остри експериментални проучвания, проведени на пациенти с леки до умерени увреждания на бъбречните функции (креатининов клирънс 30-80 ml/min), не са установени по-високи максимални плазмени нива на nimesulide и неговия основен метаболит отколкото при здрави доброволци. AUC и $t_{1/2\beta}$ са 50% по-високи, но винаги са в границите на кинетичните стойности, получени с nimesulide при здрави доброволци. Многократното прилагане не води до натрупване.

Nimesulide е противопоказан при пациенти с чернодробни увреждания (виж т.4.3.)

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, получени при стандартни проучвания на фармакологична безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност и канцерогенен потенциал показват отсъствие на риск за хората. Токсикологичните изследвания при многократен прием на nimesulide показват гастроинтестинална, ренална и хепатотоксичност. Токсикологични изследвания, в дози нетоксични за майката, върху репродуктивността на зайци са показали ембриотоксични и тератогенни въздействия (скелетни малформации, дилатация на церебралните вентрикули), докато при плъхове такива не са наблюдавани. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност в потомството в ранния постнатален период и nimesulide има неблагоприятно влияние върху фертилността.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество
Lactose monohydrate	158.70 mg
Cellulose microcrystalline	100.00 mg
Sodium starch glycolate (type A)	35.00 mg
Hydroxypropylcellulose	0.80 mg
Docusate sodium	1.50 mg
Magnesium stearate	4.00 mg



6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

10 или 30 таблетки – блистер от бяло, непрозрачно PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.

100 таблетки – бяла, непрозрачена бутилка от HDPE, бяла, непрозрачена капачка на винт от PE с безцветна осигурителна гривна от PE, информация за пациента, картонена кутия.

100 таблетки – кафява стъклена бутилка, бяла, непрозрачена капачка на винт от PE с безцветна осигурителна гривна от PE, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

10, 30 или 100 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

За перорална употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Zentiva a.s.,

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy

Prague 10, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20060016

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

17. 01. 2006 г.

Дата на последна редакция на текста: 13. 03. 2007

