

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 2419-20, 04.08.08

Одобрено: 19/17.06.08

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Аулин таблетки (Aulin tablets)

Аулин гранули (Aulin granules)

2. **Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка съдържа 100 mg Nimesulide (Нимезулид)

Всяко саше съдържа 100 mg Nimesulide (Нимезулид)

За помощните вещества, виж 6.1

3. **Лекарствена форма**

Таблетки

Гранули за перорална суспензия. Сламено жълти гранули с вкус на портокал.

4. **Клинични данни**

4.1 **Терапевтични показания**

Лечение на остра болка. (виж т. 4.2).

Симптоматично лечение на болезнен остеоартрит (виж т. 4.2).

Първична дисменорея.

Решението да предпише Nimesulide трябва да се базира на оценка на общия индивидуален риск за пациента (виж т. 4.3 и т.4.4).

4.2 **Дозировка и начин на приложение**

Минималната ефективна доза трябва да се прилага за възможно най-кратък период от време, в зависимост от клиничната ситуация.

Максималната продължителност на лечебния курс с Nimesulide е 15 дни.

За възрастни:

Nimesulide гранули или таблетки 100 mg след ядене.

Пациенти в напреднала възраст: при тях не е необходимо да се намалява дневната доза (виж 5.2).

Деца (под 12 години): Лекарствените продукти, съдържащи Nimesulide са противопоказани при тези пациенти (виж също секция 4.3).

Младежи (от 12 до 18 години): на базата на кинетичния профил при възрастните и на фармакодинамичните характеристики на Nimesulide, не е необходима промяна на дозировката при тези пациенти.

Пациенти с увредена бъбречна функция: на базата на фармакокинетиката, не е необходимо понижение на дозировката при пациенти с леко до средно бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min); докато лекарствени продукти, съдържащи Nimesulide са противопоказани в случай на тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30ml/min) (виж 4.3 и 5.2).

Пациенти с нарушена чернодробна функция: употребата на лекарствени продукти, съдържащи Nimesulide е противопоказана при пациенти с чернодробна недостатъчност (виж 5.2).



4.3 Противопоказания

Пациенти с изразена свръхчувствителност към Nimesulide или към някои от ексципиентите на лекарствения продукт.

Пациенти с анамнестични данни за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазм, ринит, уртикария) към ацетилсалицилова киселина или към други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Пациенти с анамнестични данни за хепатотоксични реакции към Nimesulide.

Едновременно приложение с други потенциално хепатотоксични лекарствени вещества.

Алкохолизъм, лекарствена зависимост.

Активна стомашна или дуоденална язва, анамнестични данни за периодично повтарящо се образуване на язва или гастроинтестинално кървене, цереброваскуларно кървене или друго активно кървене или нарушения свързани с кървене.

Пациенти с тежки смущения в кръвосъсирването.

Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност.

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност.

Пациенти с температура и/или грипоподобни симптоми.

Деца под 12 години.

Третия триместър на бременността и при кърмене (виж 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и мерки за безопасност при 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).

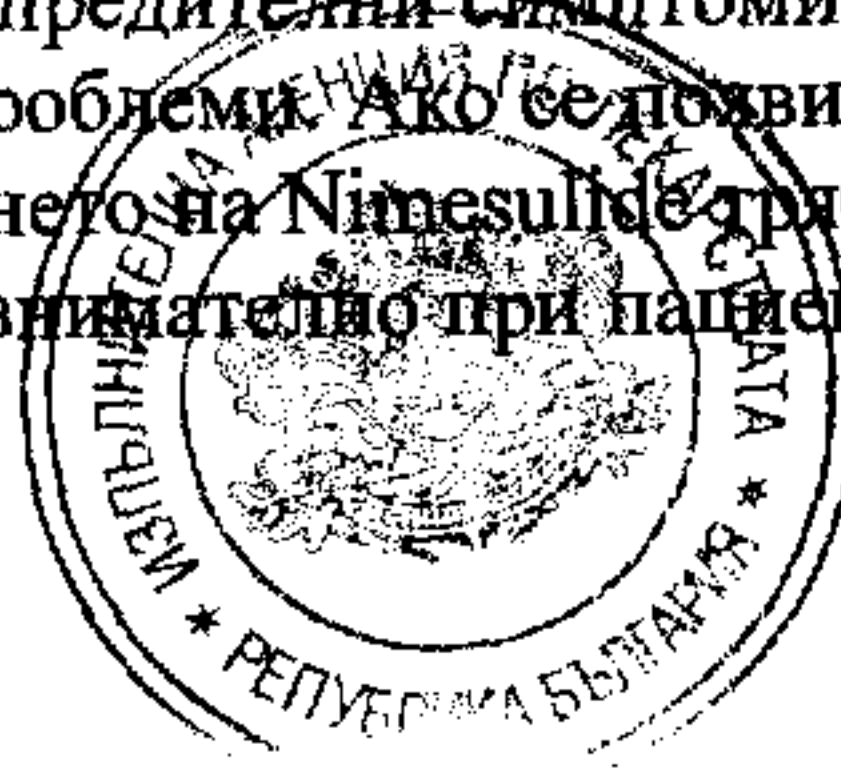
Лечението трябва да бъде прекратено, ако не се наблюдава положителен ефект.

В редки случаи е установено, че Nimesulide е свързан със сериозни хепатални реакции, включително много редки случаи с фатален изход (виж също секция 4.8). Пациенти, при които се наблюдават симптоми съответстващи на чернодробно увреждане по време на лечение с Nimesulide (напр. анорексия, гадене, повръщане, болки в корема, умора, тъмна урина) или при пациенти, чиито тестове показват анормална функция на черния дроб, трябва да прекратят лечението. Тези пациенти не трябва да бъдат подлагани отново на лечение с Nimesulide. След кратко приемане на лекарството е установено увреждане на черния дроб, в повечето случаи обратимо.

По време на лечение с Nimesulide пациентите трябва да бъдат съветвани да се въздържат от употребата на други аналгетици. Едновременното приемане на различни нестероидни противовъзпалителни средства не се препоръчва.

При повишаване на температурата и/или поява на грипоподобни симптоми при пациенти, приемащи с Nimesulide лечението трябва да се прекрати.

Гастроинтестинално кървене или язва/перфорация могат да се появят във всеки момент по време на лечението с или без предупредителни симптоми или анамнестични данни за гастроинтестинални проблеми. Ако се появи гастроинтестинално кървене или язва, приемането на Nimesulide трябва да бъде прекратено. Nimesulide трябва да се използва внимателно при пациенти с



гастроинтестинални смущения, включващи данни за пептична язва, гастроинтестинален кръвоизлив, улцерозен колит или болест на Crohn.

При пациенти с бъбречно или сърдечно увреждане се изисква особено внимание, тъй като в резултат на употребата на Nimesulide може да се наблюдава влошаване на бъбречната функция. В случай на влошаване лечението трябва да бъде преустановено (виж също секция 4.5).

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)

Пациентите в напреднала възраст са особено предразположени към нежеланите лекарствени реакции на нестероидните противовъзпалителни средства, включващи гастроинтестинални кръвоизливи и перфорации, увредена бъбречна, сърдечна и хепатална функция. Затова се препоръчва подходящо клинично наблюдение.

Тъй като Nimesulide може да повлияе на функцията на тромбоцитите, той трябва да се използва внимателно при пациенти с хеморагична диатеза, защото той влияе върху дейността на левкоцитите (виж също секция 4.3). Но Nimesulide не е заместител на ацетилсалициловата киселина в сърдечно-съдовата профилактика.

Както при всяко НСПВС има потенциален риск от нарушена репродуктивна функция при жени, които се опитват да заченат. При жени, изпитващи трудности при зачеване или подложени на изследване за безплодие, се препоръчва прекъсване на употребата на Nimesulide (виж секция 4.6).

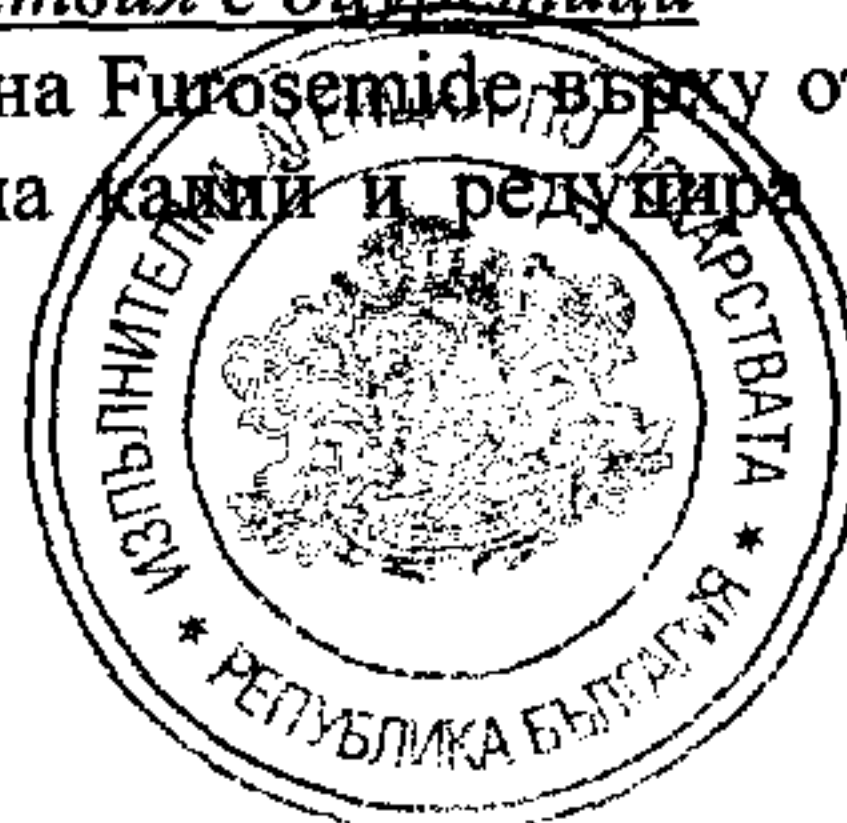
4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Пациенти третиран с варфарин, или подобни антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина, са изложени на повишен риск от усложнения с кръвене при употреба на Nimesulide. Затова тази комбинация не се препоръчва (виж също секция 4.4.) и е противопоказана при пациенти с остри смущения в кръвосъсирването (виж също секция 4.3). Ако комбинацията не може да бъде избегната, антикоагулантната дейност трябва да бъде следена отблизо.

Фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия с диуретици

При здрави индивиди Nimesulide намалява ефекта на Furosemide върху отделянето на натрий, и в по-малка степен, върху отделянето на калий и редуцира диуретичния ефект.



В резултат на едновременното приемане на Nimesulide и Furosemide се наблюдава намаляване (с около 20%) на AUC, както и до кумулативното отделяне на Furosemide, без да се повлияе неговия бъбречен клирънс.

Едновременната употреба на Nimesulide и Furosemide изисква внимание при пациенти, предразположени към бъбречни и сърдечни смущения, описани в секция 4.4.

Фармакокинетични взаимодействия с други лекарства:

Установено е, че нестероидните противовъзпалителни средства намаляват отделянето на литий, в резултат на което се повишават плазмените нива и токсичността на лития. Ако Nimesulide се предпише на пациент, подложен на литиева терапия, концентрацията на лития трябва редовно да се проследява.

Потенциалните фармакокинетични взаимодействия с глибенкламид, теофилин, варфарин, дигоксин, циметидин и антиацидни средства (напр. комбинация на алуминиев с магнезиев хидроксид) също са изследвани in vivo. Не са наблюдавани никакви взаимодействия с клинично значение.

Nimesulide инхибира CYP2C9. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да се увеличат при едновременната употреба с Nimesulide.

Трябва да бъде обърнато специално внимание, ако Nimesulide е използван по-малко от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, защото серумното ниво на метотрексат може да се увеличи, а следователно и токсичността на лекарството също може да нарасне.

Заради ефекта си върху бъбречните простагландини, инхибиторите на простагландиновата синтеза като Nimesulide могат да увеличат нефротоксичността на циклоспорините.

Влияние на други лекарства върху Nimesulide:

Изследванията in vitro показват изместване на Nimesulide от местата на свързване от страна на толбутамид, салицилова киселина и валпроева киселина. Но въпреки възможен ефект върху плазмените нива, тези взаимодействия не са с доказано клинично значение.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на Nimesulide е противопоказана през третото тримесечие на бременността (виж 4.3).

Подобно на останалите НСПВС, Аулин не бива да се приема от жени, опитващи се да забременеят (виж. 4.4).

Подобно на останалите нестероидни противовъзпалителни средства, за които е установено, че подтискат синтеза на простагландин, Nimesulide може да причини преждевременно затваряне на артералния проток, белодробна хипертензия, олигурия, олигоамниоза, увеличен риск от кървене, слабост на маточните контракции, и периферен оток. Установени са отделни случаи на бъбречна недостатъчност при новородени, чиито майки са взимали Nimesulide към края на бременността.

Изследванията на зайци показват атипична репродуктивна токсичност (виж секция 5.3), но няма на разположение достатъчно данни за употребата на лекарствени



продукти, съдържащи Nimesulide, от бременни жени. Така че потенциалният риск за хора не е установен с точност, затова не се препоръчва предписването на лекарството през първите две тримесечия на бременността.

Кърмене:

Няма данни дали Nimesulide се отделя в майчиното мляко. Nimesulide е противопоказан при кърмене (виж секции 4.3 и 5.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работата с машини

Не са проведени изследвания относно ефекта на Nimesulide върху способността за шофиране и работа с машини. Но пациенти, при които се наблюдава замаяност, виене на свят или сънливост след употребата на Nimesulide трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркти или инсулт) (вижте т. 4.4.).

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Настоящия списък с нежелани лекарствени реакции се базира на данни от контролирани клинични проучвания* (приблизително на 7800 пациенти), както и от пост-маркетингово проучване, където получените резултати са класифицирани по следния начин:



много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000), включително изолирани случаи. Кръвни смущения	Редки	Анемия* Еозинофилия*
	Много редки	Тромбоцитопения Панцитопения Пурпура
Смущения в имунната система	Редки	Свръхчувствителност*
	Много редки	Анафилаксия
Смущения в метаболизма и храненето	Рядко	Хиперкалиемия*
Психически смущения	Редки	Безпокойство* Изнервеност* Кошмари*
Смущения в нервната система	Нечести	Замаяност*
	Много редки	Главоболие Безсъние Енцефалопатия (Синдром на Reу)
Зрителни смущения	Редки	Замъглено зрение*
	Много редки	Нарушено зрение
Смущения в слуха и лабиринта	Много редки	Виене на свят
Сърдечни смущения	Редки	Тахикардия*
Съдови смущения	Нечести	Хипертензия*
	Редки	Кръвоизлив* Нестабилност на кръвното налягане* Гореци вълни*
Респираторни смущения	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма Бронхоспазъм
Гастроинтестинални смущения	Чести	Диария* Гадене* Повръщане*
	Нечести	Запек* Флатуленция* Гастрити*
	Много редки	Коремни болки Диспепсия Стоматити Мелена Гастроинтестинално кървене Дуодентална язва и перфорация Стомашна язва и перфорация



Хепато-билиарни смущения (виж 4.4. "Специални предупреждения и мерки за употреба")	Много редки	Хепатит Фулминантен хепатит (вкл. смъртни случаи) Жълтеница Холестаза
Смущения на кожата и подкожните тъкани	Нечести	Пруритус* Обрив* Засилено изпотяване*
	Редки	Еритема* Дерматит*
	Много редки	Уртикария Ангioneвротичен оток Лицев оток Еритема мултиформе Синдром на Stevens Johnson Токсична епидермална некролиза
Бъбречни и уринарни смущения	Редки	Дизурия* Хематурия* Задръжка на урина*
	Много редки	Бъбречна недостатъчност Олигурия Интерстициален нефрит
Общи смущения	Нечести	Едема*
	Редки	Физическо неразположение* Обща физическа отпадналост*
	Много редки	Хипотермия
Лабораторни изследвания	Чести	Увеличени хепатални ензими*
*честота, базирана на клиничните проучвания		

4.9 Предозиране

Симптомите след остро предозиране с нестероидни противовъзпалителни средства обикновено се свеждат до летаргия, замаяност, гадене, повръщане, болка в епигастриума, които по принцип са обратими след медицинска помощ. Може да се наблюдава гастроинтестинално кървене. Известни са случаи на хипертензия, остра бъбречна недостатъчност, респираторна депресия и кома, но те са много рядко срещани. Установени са и анафилактоидни реакции след терапевтичен прием на нестероидни противовъзпалителни средства, като те могат да се наблюдават след предозиране.

След предозиране с нестероидни противовъзпалителни средства, на пациентите трябва да им бъде оказана симптоматична и медицинска помощ. Не съществува информация относно отстраняването на Nimesulide чрез хемодиализа, но основавайки се на високата му степен на свързване с плазмени протеини (до 97,5%), няма голяма вероятност диализата да е от полза при предозиране. Предизвикването на повръщане и/или активен въглен (от 60 до 100 g при възрастни) и/или осмотични слабителни средства могат да бъдат предписани на пациенти 4 часа след поглъщането, при които се наблюдават съответните симптоми или които са поели голяма свръхдоза. Засилената диуреза, алкализирването на урината, хемодиализата или хемоперфузия могат да се окажат безполезни поради високото протеиново свързване. Бъбречната и хепаталната функция трябва да бъдат наблюдавани отблизо.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

АТС класификация: M01AX17

Nimesulide е нестероидно противовъзпалително средство /НСПВС/ с антипиретични свойства, което действа като инхибитор на ензима циклооксигеназа на простагландиновия синтез.

5.2 Фармакокинетични свойства

Nimesulide се абсорбира добре, приеман перорално. След единична доза от 100 mg Nimesulide при възрастните се постига върхово плазмено ниво от 3/4 ml/l след 2-3 часа. AUC = 20 - 35 mg h/L. Не е наблюдавана никаква статистически значима разлика между посочените резултати и тези след 100 mg, приемани 2 пъти дневно в продължение на 7 дни.

Свързване до 97,5% с плазмени протеини.

Nimesulide се метаболизира екстензивно в черния дроб, следвайки многобройни пътеки, вкл. Цитохром P450 (CYP) 2C9 изоензими. Така че има потенциална възможност за взаимодействие на лекарството при едновременната употреба на лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C9 (виж секция 4.5). Основният метаболит е парахидрокси дериват, който е също фармакологично активен. Времето до появата на този метаболит в циркулацията е кратко (около 0.8 час), но формиращата му константа не е висока и е значително по-ниска от абсорбиращата константа на Nimesulide. Хидроксинимезулидът е единственият метаболит, открит в плазмата и е почти изцяло конюгиран. $T_{1/2}$ е между 3.2 и 6 часа.

Nimesulide се екскретира главно в урината /средно 50% от приетата доза/.

Само 1-3% се изхвърля в непроменена форма. Хидроксинимезулид, основен метаболит, се открива само като глюкуронат. Около 29% от дозата се елиминира, след метаболизиране във фекалиите.

Кинетичната картина на Nimesulide остава непроменена при по-възрастни пациенти след прилагане на интензивни и неколkokратни дози.

В интензивно експериментално изследване, проведено при пациенти с леки до умерени бъбречни увреждания (креатининов клирънс 30-80 ml/min), сравнени със здрави доброволци, върховите плазмени нива на Nimesulide и на основния метаболит не са по-високи при пациентите с увреждания, отколкото при здравите доброволци. AUC и $t_{1/2}$ β са 50% по-високи, но винаги в рамките на кинетичните стойности, наблюдавани при Nimesulide у здрави участници. Повторното приемане не води до кумулиране.

Nimesulide е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност (виж секция 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционалните изпитвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократни дози, генотоксичност и карциногенен потенциал, предклиничните данни не показват никакъв риск за човека. При изследванията за токсичност след многократни дози, Nimesulide показва гастроинтестинална, бъбречна и чернодробна токсичност.



При изследванията за репродуктивна токсичност са наблюдавани ембриотоксични и тератогенни ефекти при зайци, но не и при плъхове, на дози с нетоксично за майката ниво. При плъховете се наблюдава увеличена смъртност на новородените в ранния следродилен период, а Nimesulide оказва отрицателен ефект върху плодовитостта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки:

натриев докузат, хидроксипропилцелулоза, лактоза, микрокристална целулоза, натриева глюкокорбяла, хидрогенирано растително масло, магнезиев стеарат.

натриев докузат	1.5 mg
хидроксипропилцелулоза	0.8 mg
лактоза	153.7 mg
микрокристална целулоза	100.0 mg
натриева глюкокорбяла	100.0 mg
хидрогенирано растително масло	8.0 mg
магнезиев стеарат	1.0 mg

Гранули:

кетомакрогол 1000	8.0 mg
захароза	1804.69 mg
лимонена киселина	30.0 mg
царевично нишесте	6.56 mg
течна глюкоза	8.75 mg
портокалова есенция	42.0 mg

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Таблетки 100 mg и гранули 100 mg – 5 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява при температура по-висока от 25°C .

Съхранявайте лекарствения продукт в оригиналната опаковка.

Да се използва незабавно след отваряне.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетки в блистери по 3; 10 или 15, поставени в картонена кутия, съдържаща 1, 2 или 3 блистера.

Гранули – сашета в картонена кутия x 6; x 9; x 10; x 15; x 30; x 60; x 90

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"ЦСЦ Фармасютикъл Лтд - България" ЕООД

София 1592, бул. "Асен Йорданов" 10

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

AULIN tabl. № 96001168 от 13.08.1996

AULIN gran. № 9700287 от 15.05.1997



9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА
Октомври 1984 – Португалия

10. ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА **Юли 2008**

