

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ENETRA  
100 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3084, 04-10-08
Одобрено:	22 / 16.09.08

**1. Име на лекарствения продукт**

Enetra 100 mg tablets  
Енетра 100 mg таблетки

**2. Качествен и количествен състав**

Активно вещество в една таблетка: 100 mg нимезулид  
За пълния списък на помощните вещества вж т.б.1.

**3. Лекарствена форма**

Таблетки

*Описание* – Светло-жълти, кръгли плоски таблетки с диаметър 10.5 mm и делителна черта

**4. Клинични данни**

**4.1. Терапевтични показания**

- лечение на остра болка;
- симптоматично лечение на болезнени остеоартрити;
- първична дисменорея.

*Решението да се предпише нимезулид трябва да се базира на преценка на индивидуалния риск за пациента.*

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

*За намаляване на нежеланите лекарствени реакции трябва да се прилага минималната ефективна доза за най-кратък срок от време.*

Обичайната дозировка за възрастни и деца над 12 години е 100 mg двукратно дневно след хранене.

Единичната доза не трябва да надвишава 100 mg.

*Максималната продължителност на лечебен курс с нимезулид е 15 дни.*

*Пациенти в напреднала възраст:*

При пациентите над 65 години не се налага редукция на дневната доза.

*Пациенти с увредена бъбречна функция:*

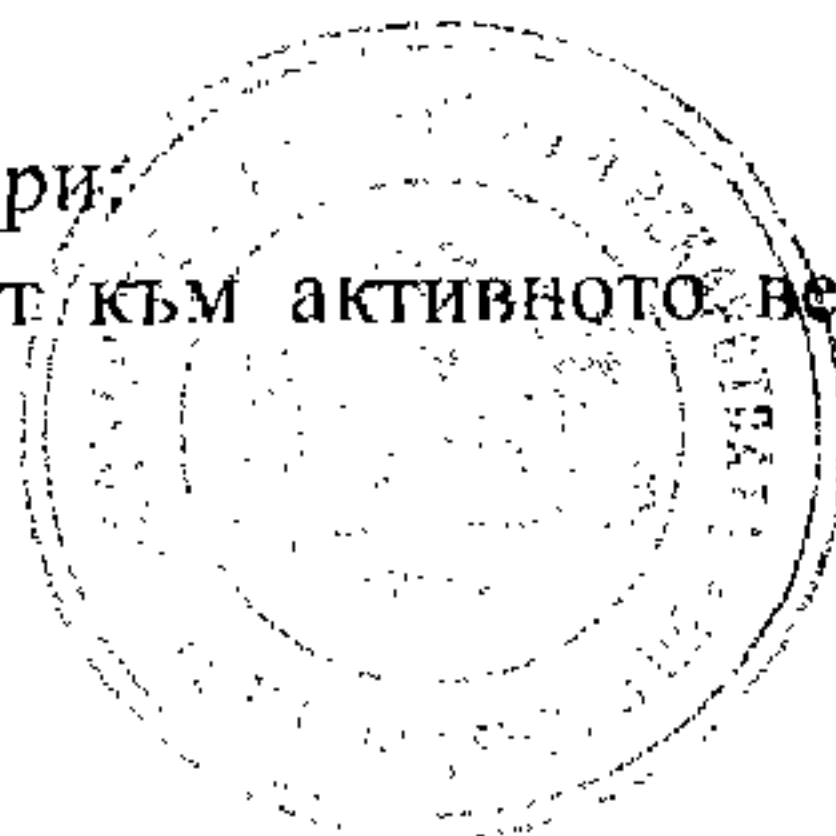
При лека и умерена по степен бъбречна недостатъчност не се налага понижение на дозата. При тежка бъбречна недостатъчност, приложението на нимезулид е противопоказано.

Нимезулид се приема с пълна чаша вода след хранене. Храната не влияе върху резорбцията и бионаличността на продукта.

**4.3. Противопоказания**

Приложението на нимезулид е противопоказано при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;



- пациенти с известна свръхчувствителност (бронхоспазъм, ринит, уртикария) към други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или към ацетилсалицилова киселина;
- *едновременен прием с други потенциално хепатотоксични лекарства;*
- *алкохолизъм и пристрастяване към лекарства;*
- пациенти с анамнеза за рецидивираща язвена болест, такива с хеморагия от стомашно-чревния тракт или активна гастродуоденална язва;
- пациенти с вътречерепен кръвоизлив;
- пациенти с възпалително заболяване на червата;
- пациенти с тежки смущения в кръвосъсирването;
- пациенти с тежка бъбречна недостатъчност;
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- пациенти с нарушена чернодробна функция;
- *пациенти с висока температура и/или грипозни симптоми;*
- деца под 12 години;

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

##### *Сърдечно-съдови и мозъчни ефекти*

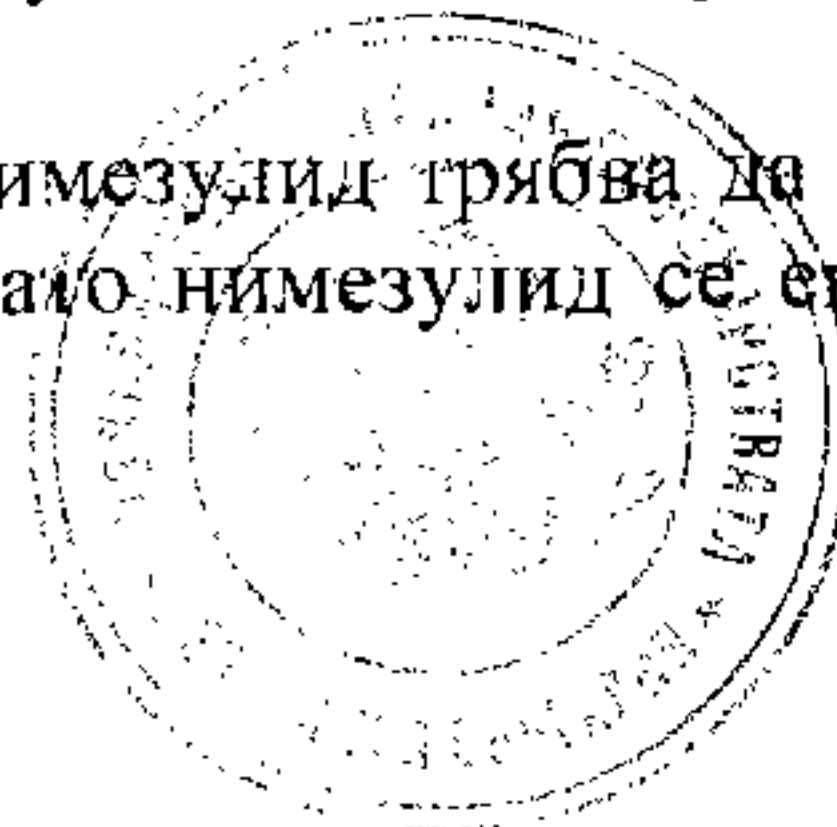
Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

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 нимезулид.

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 нимезулид само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към нежеланите реакции. Не се препоръчва продължителна употреба при възрастни пациенти. Когато се налага по-продължително лечение с нимезулид (повече от 3 дни), тези пациенти трябва да се проследяват редовно, особено по отношение на бъбречната и чернодробна функция. Нимезулид трябва да се прилага с внимание при пациенти с всякакво хеморагично състояние. Това важи също за пациентите със заболяване на горните отдели на стомашно-чревния тракт, тези, лекувани с антикоагуланти или лекарствени продукти, инхибиращи тромбоцитната агрегация.

При пациенти с бъбречно увреждане, дозата на нимезулид трябва да бъде намалена според степента на гломерулна филтрация, тъй като нимезулид се екскретира през



бъбреците. Нимезулид не трябва да се прилага на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Предпазни мерки трябва да се предприемат при пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Бъбречната функция трябва да се изследва преди началото на лечението и редовно по време на лечението. В случай на влошаване, лечението трябва да се прекрати.

Нимезулид може да причини задръжка на течности, особено при пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност. При тези пациенти, а също и при пациенти в напреднала възраст, изтощени индивиди и пациенти с lupus erythematosus се препоръчва намаление на прилаганата доза.

Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно при пациенти, лекувани с нимезулид, които съобщават за симптоми, свързани с чернодробно увреждане, като анорексия, гадене, повръщане, жълтеница и/или промени в чернодробната функция, увеличени трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза,  $\gamma$ -GT. Когато трансаминазите, свързания билирубин и алкалната фосфатаза са по-високи от допустимата граница, употребата трябва да бъде незабавно спряна и да се направят допълнителни изследвания за прецизиране на състоянието на пациента. При тези пациенти не трябва да се подновява приема на нимезулид.

*Ако пациенти, приемащи нимезулид, повишат температура или развият грипозодобни симптоми, те трябва да прекъснат лечението си с продукта.*

Нимезулид не се прилага при пациенти с хроничен хепатит, включително и алкохолен, както и при цироза. Съществува потенциална опасност от развитие на енцефалопатия (Reye's синдром). При употребата на нимезулид има потенциален риск от нарушена репродуктивна функция на жените.

При едновременна употреба с метотрексат е необходимо да се проследяват кръвните показатели (риск от хематогоксичност, поради намаляване на бъбречния клирънс на метотрексат от НСПВЛП).

При приложение на други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти са наблюдавани зрителни нарушения. Въпреки че подобни случаи не са докладвани за нимезулид, ако се появи такъв проблем, лечението трябва да се преустанови и да се направи офталмологичен преглед.

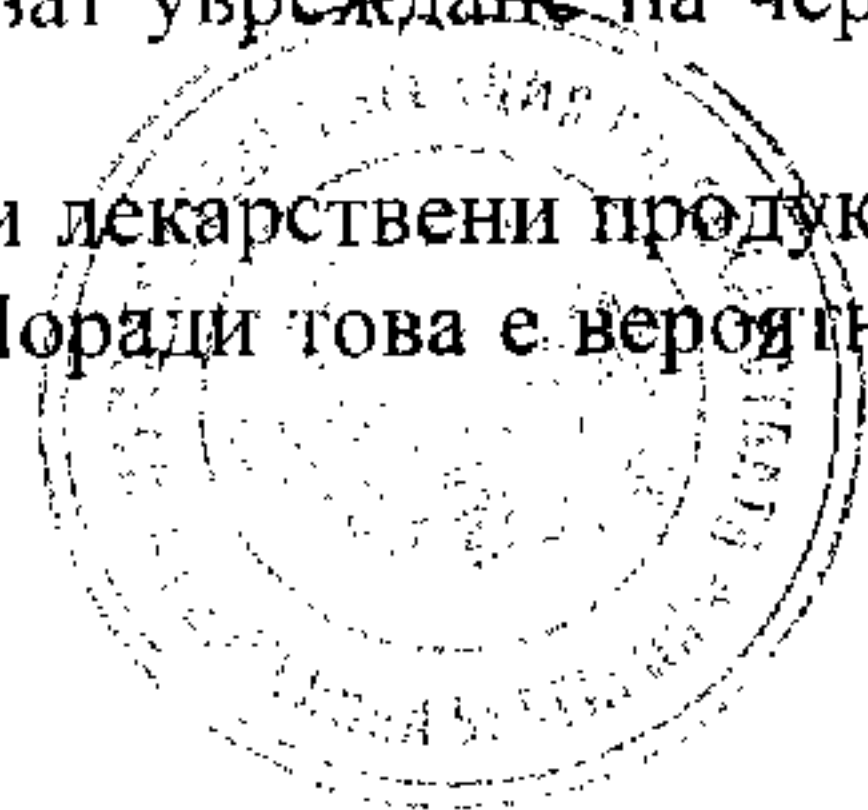
Всяка таблетка Enetra съдържа 153.7 mg лактоза като помощно вещество и затова е неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюकोзен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Нимезулид може да противодейства на ефекта на диуретиците, като блокира повишението на активността на плазмения ренин, индуцирано от фуросемид. Фармакокинетичен анализ на концентрациите на нимезулид при пациенти на съпътстващо лечение с диуретик (фуросемид), показва малка разлика в обема на разпределение, въпреки че това няма клинични доказателства.

Препоръчва се внимателна употреба на нимезулид в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че могат да предизвикват увреждане на черния дроб, други НСПВЛП и алкохол.

Както всички други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, така и нимезулид е високо свързан с плазмените протеини. Поради това е вероятно да бъде



изместен от други лекарствени продукти от местата на свързване с протеините; като резултат, активността на нимезулид или другите продукти може да бъде повишена.

Ацетилсалицилова киселина измества нимезулид от протеините и като резултат нивата на последния се повишават 2 до 3 пъти. Тъй като тази комбинация не е изследвана в клиничната практика, тя не трябва да бъде употребявана.

Едновременната употреба с антикуагуланти или антитромботични средства, включително ацетилсалицилова киселина, може да има кумулативен ефект.

Продължително лечение с нимезулид при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти (като варфарин), сулфонилурейни продукти, хидантоин или сулфонамиди, трябва да става с внимание.

При *in vivo* проучвания не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при съпътстващо приложение на теофилин, варфарин, дигоксин, циметидин и антиацидни продукти.

Съвместно приложение с толбутамид може да увеличи серумната концентрация на нимезулид, поради което се увеличава и терапевтичният отговор.

НСПВЛП могат да понижат бъбречния клирънс на литий и вследствие на това да повишат плазмената му концентрация и токсичността му. В случай, че нимезулид се прилага на пациент, който е на лечение с литий, концентрациите на литий трябва редовно да се проследяват.

Препоръчва се внимателна употреба на нимезулид в комбинация с метотрексат поради намаляване на бъбречния клирънс на метотрексат от НСПВЛП и риск от хематотоксичност.

При съвместна употреба с циклоспорин А съществува потенциален риск от предизвикване на нефротоксичност.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

При проучвания с животни не са показали тератогенен ефект на нимезулид. Тъй като няма адекватно контролирани проучвания с бременни жени, лекарственият продукт не трябва да се прилага по време на бременност поради възможен риск от удължаване на времето на кървене на майката и плода.

Тъй като не е известно дали лекарственият продукт се екскретира в кърмата, той не трябва да бъде прилаган на кърмещи жени.

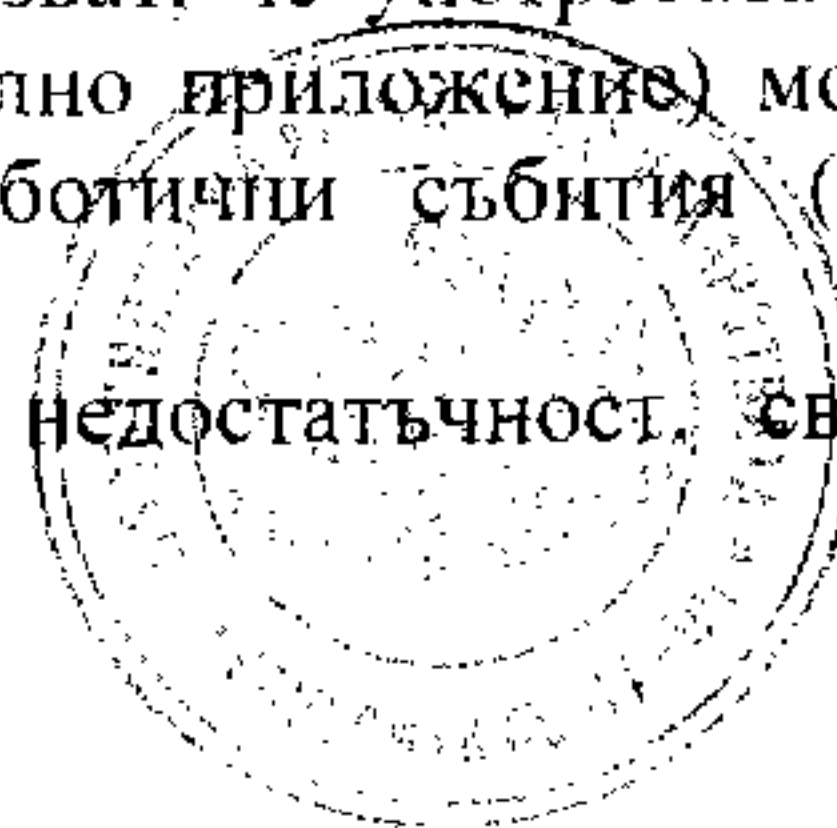
#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

По време на лечение с нимезулид могат да се проявят нежелани лекарствени реакции като световъртеж, дезориентираност, сънливост, или в редки случаи зрителни смущения. Поради това може да бъде засегната способността за 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 инфаркт или инсулт).

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



Нимезулид се понася добре.

Съобщените нежелани реакции в повечето случаи са обратими и обикновено се проявяват в първите дни от лечението.

Описаните по-долу нежелани реакции са изброени в низходящ ред по отношение на честота:

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* кожни обриви, еритем, уртикария, пруритус и редки случаи на синдром на Stevens-Johnson, булозен еритем и токсична епидермална некролиза.

*Стомашно-чревни нарушения:* стоматит, гадене, болка в епигастриума, болка в корема, диария, запек, случаи на стомашно-чревни кръвоизливи, язви и перфорация на язва.

*Хепатобилиарни нарушения:* промени в чернодробните показатели (трансаминази, свързан билирубин, алкална фосфатаза,  $\gamma$ -GT), в повечето случаи преходни и обратими. Има съобщения за тежки чернодробни реакции, включително холестаза и фулминантен хепатит, някои от които с фатален изход.

*Нарушения на нервната система:* сънливост, главоболие, дезориентираност и в редки случаи зрителни нарушения.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:* олигурия, едем, отделни случаи на хематурия и бъбречна недостатъчност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:* редки случаи на пурпура, тромбоцитопения, панцитопения и гранулоцитопения.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:* диспнея и астма, особено при пациенти с известна свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина или други НСПВЛП.

*Други:* едем, ангионевротичен едем, анафилактични реакции, хипотермия, изолирани случаи на енцефалопатия (Rey's синдром).

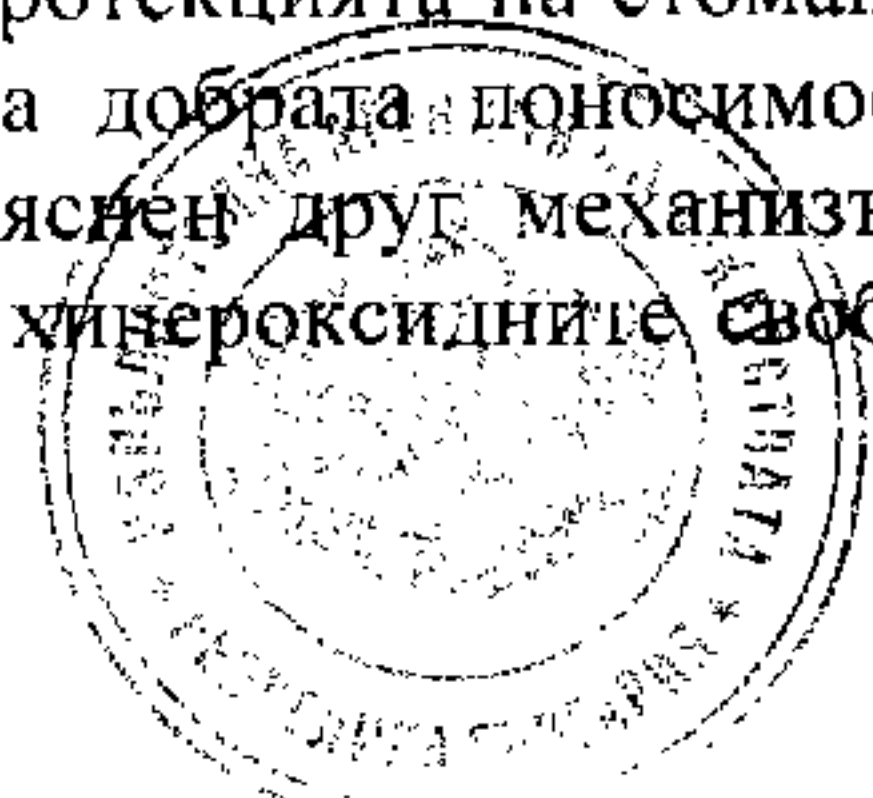
#### **4.9. Предозиране**

Не са съобщавани случаи, свързани с предозиране на нимезулид. В случай на предозиране, лечението е симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикване на повръщане, стомашен лаваж и приложение на активен въглен, за да се инхибира по-нататъшна резорбция на лекарствения продукт. Трябва да се проследяват бъбречната функция и жизнените показатели и при необходимост да се поддържат.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Нимезулид е нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт, който притежава аналгетична, противовъзпалителна и антипиретична активност. In vitro продуктът инхибира синтеза на простагландини. In vivo, в активни фармакологични дози, не инхибира синтеза на циклооксигеназата, освобождавана от стомашната лигавица, но инхибира производството на простагландини на мястото на възпаление. Активността му по отношение на COX-1 изоформата, която участва в протекцията на стомашната лигавица е минимална. С тази селективност се обяснява добрата поносимост на нимезулид от стомашно-чревната лигавица. Скоро бе изяснен друг механизъм на действие, където лекарствения продукт намалява броя на хидроксициклически свободни



радикали чрез инхибиране на фосфодиестераза IV, получени по време на трансформацията на арахидоновата киселина и в следствие, освобождавани от левкоцитите на мястото на възпаление.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция и разпределение:*

Нимезулид се резорбира добре от стомашно-чревния тракт. След перорално приложение на доза от 50 до 200 mg при здрави възрастни доброволци, стойностите на средните максимални плазмени концентрации варират от 1,98 до 9,85 mg/l и се достигат за 1,67 до 3,17 часа след приложение. Пероралното приложение на нимезулид с храна води до понижение с 21 % на стойността на  $C_{max}$  в сравнение с наблюдаваните на гладно. Стойностите на  $T_{max}$  и AUC не се повлияват значително от приема на храна. Тези резултати показват, че наличието на храна има ограничен ефект върху степента на резорбция на нимезулид.

След многократно перорално дозиране на 100 mg нимезулид два пъти дневно за 7 дни, средната стойност на  $C_{max}$  (3,18 срещу 2,86 mg/l) при steady state е малко по-висока, а стойностите на  $T_{max}$  (2,67 срещу 2,63 h) и AUC (22,56 срещу 22,69 mg/l) при steady state са подобни на тези след еднократно дозиране.

След перорално дозиране на нимезулид, обемът на разпределение е между 0,19 и 0,35 l/kg, което показва, че продуктът основно се разпределя в екстрацелуларното пространство.

Нимезулид, подобно на другите НСПВЛП, е в голяма степен свързан с плазмените протеини, приблизително 97,5 %

### *Метаболизъм и елиминиране:*

След еднократно перорално дозиране на 200 mg нимезулид, продуктът е подложен на екстензивен метаболизъм (само 1 до 3 % от дозата се екскретира непроменена в урината), а метаболитите се екскретират предимно в урината (около 70 %) или изпражненията (около 20 %) под формата на свободна и конюгирана форма. Лекарственият продукт се метаболизира в черния дроб. След биотрансформация се достига до 4-хидроксинимезулид - метаболит, който също допринася за противовъзпалителната активност на нимезулид. Периодът преди появата на този метаболит в циркулацията е кратък (около 1 час), но константата му на образуване не е висока, тъй като не е в конюгирана форма. Времето на полуживот е между 3,2 и 8 часа. 4-хидроксинимезулид се открива под формата на глюкуронат.

При пациенти в напреднала възраст не се наблюдават промени във фармакокинетичния профил след еднократно и многократно дозиране. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, максималните серумни концентрации на нимезулид и 4-хидроксинимезулид не са по-високи отколкото при здрави доброволци.

Многократното приложение не води до кумулиране.

Чернодробната недостатъчност е противопоказание за приложение на нимезулид, поради високия риск от кумулиране.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

След перорално приложение при мишки и плъхове  $LD_{50}$  на нимезулид са били съответно 225 mg/kg, и 194 mg/kg.



Лекарственият продукт е добре толериран при хроничното приложение на плъхове и кучета.

Приложението на нимезулид при плъхове по време на бременност не е показало никакъв тератогенен потенциал на лекарствения продукт. Прилагането на нимезулид при зайци, е довело до леко увеличение на пост-имплатационните аборти и леко увеличение на появата на дилатация на мозъчните вентрикули в дози, маргинално токсични за женските. Нимезулид също няма мутагенни свойства.

Приложението на лекарствения продукт на плъхове, в продължение на 21 месеца, не е показало данни за карциногенен потенциал.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза,  
Натриев докузат  
Натриев нишестен гликолат  
Хидроксипропилцелулоза  
Хидрогенирано растително масло  
Магнезиев стеарат

### **6.2. Несъвместимости**

Няма

### **6.3.Срок на годност**

36 месеца

### **6.4.Специални условия на съхранение**

Съхранява се при стайна температура (под 25°C), далеч от влага и светлина.

### **6.5. Данни за опаковката**

*Първична:* PVC-AL блистер.

*Вторична:*

Картонена кутия с 5 таблетки (1 блистер с 5 таблетки )  
Картонена кутия с 10 таблетки (1 блистер с 10 таблетки)  
Картонена кутия с 20 таблетки (2 блистера с 10 таблетки)  
Картонена кутия с 30 таблетки (3 блистера с 10 таблетки)

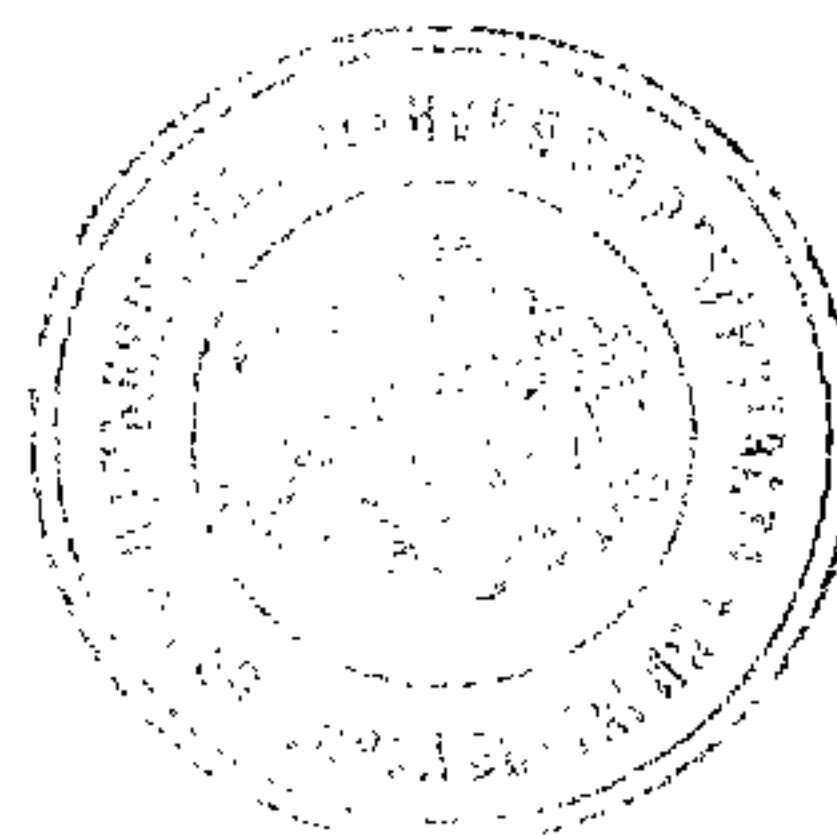
### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/работа**

Няма

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

“Актавис” ЕАД,  
ул. “Атанас Дуков” № 29  
1407 София, България

## **8. Номер на разрешението за употреба**



20040572/10.12.2004

**9. Дата на първо разрешение/подновяване на разрешението за употреба**

**10. Дата на актуализиране на текста**

Май 2008г.

