

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5140, 08.06.09
Одобрено:	36/28.04.08

1. Име на лекарствения продукт

Nimesil®
Нимезил®

2. Количествен и качествен състав

Всяко саше съдържа: nimesulide 100 mg.

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Гранули за перорална суспензия.

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 бъде предприета терапия с нимезулид трябва да бъде взето на базата на оценка на индивидуалното общо рисково състояние за пациента (виж т.4.3 и т. 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, ако контролирането на симптомите се постига при възможно най-краткотрайно лечение (вж. 4.4).

Максималната продължителност на лечението с нимезулид е 15 дена.

Възрастни пациенти

По едно саше (100 mg nimesulide) два пъти дневно след хранене.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не се налага намаление на дневната доза (вж. т. 5.2).

Деца (< 12 години)

Nimesil® е противопоказан при тези пациенти (вж. също т. 4.3).

Юноши (12-18 години)

При тези пациенти не се налага корекция на дозата, като се има предвид кинетичния профил при възрастни и фармакодинамичните свойства на nimesulide.

Нарушена бъбречна функция

Като се има предвид фармакокинетиката, не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-80 ml/min). Nimesil® е противопоказан при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (< 30 ml/min) (вж. т. 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Приложението на Nimesil® е противопоказано при пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 5.2).

4.3 Противопоказания



- известна свръхчувствителност към nimesulide или към някое от помощните вещества на лекарството;
- анамнеза за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазм, ринит, уртикария) в отговор на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства;
- анамнеза за хепатотоксични реакции към nimesulide;
- едновременно предразполагане към други потенциални хепатотоксични вещества;
- алкохолизъм, лекарствена пристрастеност;
- анамнеза за гастроинтестинално кървене или перфорация, свързани с предшестваща терапия в НСПВС;
- активна пептична язва или анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив, улцерация или перфорация;
- мозъчно-съдов кръвоизлив и други активни кръвоизливи или хеморагични нарушения;
- тежки нарушения в кръвосъсирването;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- тежко бъбречно увреждане;
- чернодробно увреждане;
- пациенти с висока температура и/или с грипоподобни състояния;
- деца под 12 годишна възраст;
- трети триместър от бременността и по време на кърмене (вж. т. 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, ако контролирането на симптомите се постига при възможно най-краткотрайно лечение (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

При липса на благоприятно повлияване, лечението трябва да се преустанови.

Едновременното приложение на Nimesil® с други НСПВС включително cyclooxygenase-2-селективни инхибитори трябва да се избягва. По време на лечение с Nimesil® пациентите трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от употребата на други аналгетици.

Има редки съобщения за сериозни чернодробни реакции при приложение на Nimesil®, включително и много редки случаи с фатален изход (вж. 4.8). При пациенти, при които по време на лечение с Nimesil® се наблюдават симптоми, съответстващи на чернодробно увреждане (напр. безапетитие, гадене, повръщане, коремна болка, отпадналост, тъмна урина) или при пациенти, при които се наблюдават отклонения в чернодробни функционални проби, лечението трябва да се преустанови. Тези пациенти не трябва да се лекуват повторно с nimesulide. След краткотрайна експозиция на лекарството са съобщавани чернодробни увреждания, в повечето случаи обратими.

Ако при пациенти, лекувани с нимезулид, се повиши телесната температура и/или се появят грипоподобни състояния, терапията трябва да се преустанови.

Кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация/перфорация, които може да бъдат фатални, са докладвани по всяко време на лечението с всички НСПВС, с или без предупредителни симптоми и предшестваща анамнеза за такива гастроинтестинални инциденти.

Рискът от гастроинтестинално кървене, язва или перфорация е по-висок с повишаване на дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е



усложнена с кръвоизлив или перфорация (виж т. 4.3). и при пациенти в напреднала възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниската доза.

Комбинираната терапия с протективни средства (например мизопропростол или инхибитори на протонната помпа), трябва да се има предвид за тези пациенти, а също и за пациенти, при които се налага едновременно приложението на ниски дози аспирин или други лекарствени продукти, повишаващи гастроинтестиналния риск (виж по-долу и т. 4.5).

При пациенти с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено при пациенти в напреднала възраст, трябва да се докладва всеки необичаен абдоминален симптом (и по-специално гастроинтестинално кървене) и особено в началните стадии на терапията.

Изисква се внимание при пациенти едновременно лекувани с лекарства, които може да повишат риска от улцерация или кървене, такива като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антитромбоцитни средства като аспирин (виж т. 4.5).

При поява на гастроинтестинално кървене при приложение на Nimesil® лечението трябва да се преустанови.

НСПВС трябва да се прилагат с особено внимание при пациенти с анамнеза за гастроинтестинални нарушения (улцеративен колит или болест на Крон), тъй като техните състояние може да се влоши (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

При пациенти с бъбречно или сърдечно увреждане е необходимо внимание, тъй като приложението на Nimesil® може да доведе до влошаване на бъбречната функция. В случай на влошаване, лечението трябва да се преустанови (вж. също т. 4.5).

Пациентите в напреднала възраст са особено податливи на нежеланите ефект на НСПВС, и по-специално гастроинтестинално кървене или перфорация, нарушена бъбречна, сърдечна и чернодробна функция. Поради това при тях се препоръчва адекватно клинично наблюдение.

Тъй като е възможно nimesulide да повлияе тромбоцитната функция, трябва да се прилага с внимание при пациенти с хеморагична диатеза (вж. също т. 4.3). Независимо от това, Nimesil® не е заместител на ацетилсалициловата киселина при профилактика на сърдечно-съдови заболявания.

Приложението на Nimesil® може да наруши фертилитета на жената и не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат проблеми със зачеването или при изследване на причините за безплодието, трябва да се има предвид преустановяване на лечението с Nimesil® (вж. т. 4.6).

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 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).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

НСПВС може да подсилят ефекта на някои антикоагуланти като варфарин (виж т. 4.4). При пациенти, лекуващи се с warfarin или подобни антикоагуланти, както и ацетилсалицилова киселина, е налице повишен риск за хеморагични усложнения при лечение с Nimesil®.

Поради това тази комбинация не се препоръчва (вж. също 4.4) и е противопоказана при пациенти с тежки коагулационни нарушения (вж. също 4.3). Ако приложението на тази комбинация не може да се избегне, се налага строг контрол на антикоагулантната активност.

Кортикостероидите, антитромбоцитните лекарства и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) може да повишат гастроинтестиналната улцерация или кървене (виж т. 4.4).

Фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия с диуретици

При здрави индивиди, nimesulide временно намалява ефекта на furosemide върху екскрецията на натрий и в по-малка степен върху екскрецията на калий, и намалява отговора към диуретика.

Едновременното приложение на nimesulide и furosemide води до намаление (с около 20 %) на AUC (площта под кривата) и кумулативната екскреция на furosemide, без повлияване на бъбречния му клирънс.

Едновременното приложение на furosemide и Nimesil® изисква внимание при пациенти с нарушена бъбречна или сърдечна функция, както е описано в т. 4.4.

Фармакокинетични взаимодействия с други лекарства

Има данни, че нестероидните противовъзпалителни лекарства понижават клирънса на литий, което води до повишени плазмени нива на лития и интоксикация. При назначаване на Nimesil® на пациенти, лекуващи се с литий, нивата на лития трябва редовно да се проследяват.

In vivo са проучени и вероятни фармакокинетични взаимодействия с glibenclamide, theophylline, warfarin, digoxin, cimetidine и антиацидни лекарства (напр. комбинация от алуминиев и магнезиев хидроксид). Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

Nimesulide инхибира CYP2C9. Плазмените нива на лекарствата, които са субстрати на този ензим, могат да се повишат при едновременното им приложение с Nimesil®.

Необходимо е внимание, ако nimesulide се прилага по-рано от 24-я час преди или след лечение с methotrexate, тъй като може да се повишат плазмените нива на methotrexate и следователно – да се увеличи токсичността на това лекарство.

В резултат от ефекта си върху бъбречните простагландини, инхибиторите на простагландиновата синтетаза, като nimesulide, могат да повишат нефротоксичността на циклоспорините.

Ефект на другите лекарства върху nimesulide



In vitro проучвания показват изместване на nimesulide от местата на свързване от tolbutamide, салицилова киселина и валпроева киселина. Независимо от възможен ефект върху плазмените нива, тези взаимодействия не показват клинично значение.

4.6 Бременност и кърмене

Приложението на Nimesil® е противопоказано по време на третия триместър от бременността (виж т. 4.3)

Бременност

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да навреди на бременността и/или на ембрио/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания пораждат твърдението за повишения риск от недоносване и от сърдечна малформация и гастросхизис след употребата на инхибитори на простагландиновата синтеза в ранните стадии на бременността. Абсолютният риск за кардиоваскуларна малформация е повишен от по-малко от 1 % на около 1,5 %. Счита се, че рискът се повишава с повишаване на дозата и продължителността на терапията. При животни приложението на инхибитори на простагландиновата синтеза води до загуба преди и след имплантирането на плода и ембрио-фетална смъртност. В допълнение увеличен брой случаи на различни видове малформации, включително кардиоваскуларни, са съобщавани при животни, приемащи инхибитори на простагландиновата синтеза по време на органогенния период. По време на първия и втория триместър не трябва да се приема нимезулид, освен ако не е строго необходим. Ако се налага терапия с нимезулид при жена, която се опитва да забременее или е в първи или втори триместър от бременността, дозата трябва да е възможно най-ниска за възможно най-кратко време.

Приложението на инхибиторите на простагландиновата синтеза повреме на третия триместър от бременността може да причини

на фетуса:

- кардиопулмонарна токсичност (преждевременно затваряне на ductus arteriosus, белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прерастне до бъбречна недостатъчност или до олигохидроамниоза;

на майката и новороденото, накрая на бременността:

- вероятно удължаване на времето на кървене, анти-агрегантен ефект, който може да се прояви дори и при много ниски дози;
- подтискане на родилните контракции, което води до забавяно или удължаване на усилията по време на раждане.

Кърмене

Не е известно дали nimesulide се екскретира в майчината кърмата. Nimesil® е противопоказан при кърмене (вж. 4.3 и 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват проучвания за ефекта на Nimesil® върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това пациентите, при които се наблюдава замаяност,



световъртеж или сънливост след приложение на Nimesil®, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изброените нежелани ефекти са въз основа на контролирани клинични проучвания* (около 7800 пациента) и от постмаркетингови наблюдения, като според честотата се класифицират като много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), включително изолирани случаи.

Нарушения на кръвта	Редки	Анемия* Еозинофилия*
	Много редки	Тромбоцитопения Панцитопения Пурпура
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност*
	Много редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хиперкалиемия*
Психични нарушения	Редки	Тревожност* Нервност* Кошмари*
Нарушения на нервната система	Нечести	Замаяност*
	Много редки	Главоболие Сънливост Енцефалопатия (синдром на Reye)
Нарушения от страна на очите	Редки	Замъглено зрение*
	Много редки	Зрителни нарушения
Нарушения от страна на ушите и лабиринта	Много редки	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Редки	Тахикардия*
Съдови нарушения	Нечести	Хипертония*
	Редки	Кръвоизлив* Колебания в кръвното налягане* Горещи вълни*
Дихателни нарушения	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария* Гадене* Повръщане*
	Нечести	Запек* Флатуленция* Гастрит*
	Много редки	Коремна болка Диспепсия Стоматит Мелена Кървене от стомашно-чревния тракт Язва на дванадесетопръстника и перфорация Язва на стомаха и перфорация
Жлъчно-чернодробни нарушения	Много редки	Хепатит



(вж. 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")		Фулминантен хепатит (включително с фатален изход) Жълтеница Холестаза
Нарушения от страна на кожата и подкожието	Нечести	Сърбеж* Обрив* Повишено изпотяване*
	Редки	Еритема* Дерматит*
	Много редки	Уртикария Ангioneвротичен оток Фациален оток Еритема мултиформе Синдром на Стивънс-Джонсън Токсична епидермална некролиза
Нарушения на отделителната система	Редки	Дизурия* Хематурия* Ретенция на урина*
	Много редки	Бъбречна недостатъчност Олигоурия Интестинален нефрит
Общи нарушения	Нечести	Оток*
	Редки	Общо неразположение* Астения*
	Много редки	Хипотермия
Отклонения в лабораторните изследвания	Чести	Повишени чернодробни ензими*
*данни от клинични проучвания		

Най-честите нежелани лекарствени реакции са от гастроинтестинален произход. Пептична язва, перфорация или гатроинтестинално кървене, понякога фатални, особено при пациенти в напреднала възраст може да възникнат (виж т.4.4). гадене, повръщане, диария, флатуленция, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемезис, улцеративен стоматит, усложнения на колит и болест на Крон (виж т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба са съобщавани след употреба на нимезулид. По-рядко е наблюдаван гастрит.

Булозни реакции включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (много рядко).

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

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) (вижте т. 4.4.).

4.9 Предозиране

Симптомите след остро предозиране с НСПВС се ограничават обикновено до летаргия, замаяност, гадене, повръщане и болка в епигастриума, които по принцип са обратими след прилагане на поддържащи мерки. Може да се наблюдава кървене от стомашно-чревния тракт. Рядко могат да се проявят хипертония, остра бъбречна недостатъчност, потискане на дишането и кома. Анафилактични реакции са докладвани



след употреба на терапевтични дози НСПВС, като могат да се появят и след предозирание.

След предозирание с НСПВС трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфични антидоти. Няма информация дали nimesulide може да се отстрани чрез хемодиализа, но поради високата степен на свързване с плазмените протеини (до 97,5 %) се счита, че при предозирание диализата няма да е ефективна. Може да се предизвика повръщане и/или да се приложи активен въглен (60 до 100 g при възрастни) и/или осмотични пургативи при пациенти със симптоми до 4 часа след приложението или след предозирание с високи дози. Форсирана диуреза, алкализация на урината, хемодиализа или хемоперфузия могат да не бъдат ефективни поради високата степен на свързване с плазмените протеини. Трябва да се проследяват бъбречната и чернодробната функция.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

ATC код: M01AX17

Nimesulide е нестероидно противовъзпалително лекарство с аналгетични и антипиретични свойства, което действа като инхибитор на ензима на простагландиновата синтеза - циклооксигеназата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Nimesulide се резорбира добре след перорално приложение. След еднократно приложение на 100 mg nimesulide при възрастни, максимални плазмени нива от 3-4 mg/l се постигат след 2-3 часа. AUC = 20-35 mg h/L. Няма статистически значими разлики между тези стойности и тези, наблюдавани след приложение на 100 mg nimesulide два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Свързване с плазмените протеини до 97,5 %.

Nimesulide се метаболизира екстензивно в черния дроб по множество пътища, включващи цитохром P450 (CYP) 2C9 изоензими. Ето защо трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия в случай на едновременно приложение с лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C9 (вж. 4.5). Главният метаболит е параксидрокси-производно, което също е фармакологично активно. Латентният период за появяване на този метаболит в циркулацията е кратък (около 0.8 часа), но константата му на образуване не е висока и е значително по-ниска в сравнение с константата на резорбция на nimesulide. Хидрокси-нимезулид е единственият метаболит, който се открива в плазмата и е почти напълно конюгиран. $T_{1/2}$ е между 3.2 и 6 часа.

Nimesulide се екскретира главно с урината (около 50 % от приложената доза).

Само 1-3 % от веществото се екскретира непроменено. Хидроксинимезулид, главният метаболит, се открива само като глюкуронат. Около 29 % от дозата се екскретира след метаболизиране във фецеса.

Кинетичният профил на nimesulide не се променя при хора в напреднала възраст след еднократно или многократно приложение.

При остри експериментални проучвания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min) спрямо здрави доброволци, максималните плазмени нива nimesulide и неговите основни метаболити не са по-високи, в сравнение със здрави индивиди. AUC и $T_{1/2 \text{ beta}}$ са с 50 % по-високи, но винаги в рамките на кинетичните стойности, наблюдавани за nimesulide при здрави доброволци. Многократното приложение не води до акумулиране.



Nimesulide е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, въз основа на конвенционални проучвания за фармакология на безопасност, хронична токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал, не показват специален риск за хора.

При проучвания за хронична токсичност, nimesulide показва гастроинтестинална, бъбречна и чернодробна токсичност. В проучвания за репродуктивна токсичност, при зайци, но не и при плъхове, са наблюдавани ембриотоксични и тератогенни ефекти (малформации на скелета, дилатация на мозъчните вентрикули) при дози, които не са токсични за майката. При плъхове nimesulide оказва нежелани ефекти върху фертилитета и се наблюдава повишена смъртност на поколението в ранния постнатален период.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Saccharose, orange flavor, citric acid, maltodextrin, cetomacrogol.

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина, влага и източници на топлина!

6.5 Данни за опаковката

Гранули за перорална суспензия. Сашета от хартия/алуминий/полиетилен. Сашетата и листовката за пациента са поставени в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 9, 15 или 30 сашета с по 100 mg nimesulide.

6.6 Инструкции при употреба

7. Притежател на разрешението за употреба

Laboratori Guidotti S.p.A.,
Via Livornese, 897 – 56010 PISA
La Vettola (Italia)

8. Номер на разрешението за употреба

20000819

9. Дата на първото разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

21. 12. 2000 год.

10. Дата на актуализиране на текста

Октомври, 2008 год.

