



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**Nimesil®**

**Нимезил**



## 1. Търговско име на лекарствения продукт

**Nimesil®**

**Нимезил**

## 2. Количествен и качествен състав

*Лекарствено вещество*

Едно саше съдържа 100 mg nimesulide.

*Помощни вещества*

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

## 3. Лекарствена форма

Гранули за перорална суспензия.

## 4. Клинични данни

### 4.1 Показания

Лечение на остра болка.

Симптоматично лечение на болезнен остеоартрит.

Първична дисменорея.

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Nimesil® трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време, в зависимост от клиничната ситуация.

*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).

Съдържанието на едно саше (100 mg nimesulide) се разтваря в чаша вода.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 1-12632/16.03.06

692/17.03.06 *Мил*



### 4.3 Противопоказания

- известна свръхчувствителност към nimesulide или към някое от помощните вещества на лекарството;
- анамнеза за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазъм, ринит, уртикария) в отговор на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства;
- анамнеза за хепатотоксични реакции към nimesulide;
- активна язва на стомаха или дванадесетопръстника, анамнеза за рекурентни улцерации или кръвоизливи от стомашно-чревния тракт (два или повече епизода на доказана язва или кръвоизлив), включително и такива, предизвикани от употребата на НСПВС, мозъчно-съдов кръвоизлив и други активни кръвоизливи или хеморагични нарушения;
- тежки нарушения в кръвосъсирването;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- тежко бъбречно увреждане;
- чернодробно увреждане;
- 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

Рискът от нежелани лекарствени реакции може да се намали, ако Nimesil® се прилага в най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период. При липса на благоприятно повлияване, лечението трябва да се преустанови.

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.

Едновременното приложение на хепатотоксични лекарства и консумация на алкохол трябва да се избягва по време на лечение с Nimesil®, тъй като може да се повиши риска от чернодробни реакции.

По време на лечение с Nimesil®, пациентите трябва да се посъветват да се въздържат от приложение на други аналгетици. Не се препоръчва едновременното приложение на различни НСПВС.

Кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация/перфорация може да настъпи по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми и предшестваща анамнеза за такива гастроинтестинални инциденти. При проява на кървене или улцерация на стомашно-чревния тракт, лечението с nimesulide трябва да се преустанови. Nimesulide трябва да се използва с внимание при пациенти с гастроинтестинални нарушения, включително анамнеза за пептична язва, анамнеза за кървене от стомашно-чревния тракт, улцеративен колит или болест на Крон.

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 4.5 "Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие").



Пациентите в напреднала възраст са особено податливи на нежеланите ефекти на НСПВС, като например 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.

НСПВС може да маскират температурата, дължаща се на подлежаща бактериална инфекция.

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 внимание при пациенти с анамнеза за хипертония или сърдечна недостатъчност, поради риск от задръжка на течности и отоци.

Много рядко във връзка с приложението на НСПВС са съобщавани тежки кожни реакции, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Тези реакции се появяват в повечето случаи през първия месец от лечението. Да се преустанови приложението при първите кожни симптоми.

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

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

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.

##### *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 антизаидни 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 синтеза, 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**

#### *Бременност*

Приложението на Nimesil® е противопоказано по време на третия триместър на бременността (вж. 4.3).

Подобно на другите НСПВС, Nimesil® не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят (вж. 4.4). Подобно на другите НСПВС, които инхибират простагландиновата синтеза, nimesulide може да доведе до преждевременно затваряне на ductus arteriosus, белодробна хипертония, олигоурия, олигоамнион, повишен риск от кървене, утеринна недостатъчност и периферен оток. Налице са изолирани съобщения за бъбречна недостатъчност при новородени, чиито майки приемат nimesulide в късна бременност.

Освен това проучвания при зайци показват атипична репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3) и липсват достатъчно данни за употребата на лекарства, съдържащи nimesulide, от бременни жени. Поради това евентуалният риск за хора е неизвестен и не се препоръчва предписването на лекарството през първите два триместъра на бременността.

#### *Кърмене*

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

### **4.7 Ефект 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.



<i>Нарушения на кръвта</i>	Редки	Анемия* Еозинофилия*
	Много редки	Тромбоцитопения Панцитопения Пурпура
<i>Нарушения на имунната система</i>	Редки	Свърхчувствителност*
	Много редки	Анафилаксия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Редки	Хиперкалиемия*
<i>Психични нарушения</i>	Редки	Тревожност* Нервност* Кошмари*
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нечести	Замаяност*
	Много редки	Главоболие Сънливост Енцефалопатия (синдром на Reye)
<i>Нарушения от страна на очите</i>	Редки	Замъглено зрение*
	Много редки	Зрителни нарушения
<i>Нарушения от страна на ушите и лабиринта</i>	Много редки	Световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	Редки	Тахикардия*
<i>Съдови нарушения</i>	Нечести	Хипертония*
	Редки	Кръвоизлив* Колебания в кръвното налягане* Горещи вълни*
<i>Дихателни нарушения</i>	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	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
<i>Жлъчно-чернодробни нарушения (вж. 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")</i>	Много редки	Хепатит Фулминантен хепатит (включително с фатален изход) Жълтеница Холестаза
<i>Нарушения от страна на кожата и подкожието</i>	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		

#### 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 предозиране.

След предозиране 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 предозиране 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 предозиране 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 данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

АТС код: M01AX17

Nimesulide е нестероидно противовоспалително 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 метаболлизират чрез CYP2C9 (вж. 4.5). Главният метаболит е пара-хидрокси-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 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 поносимост**

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 свойства**

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

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

### **6.2 Физико-химични 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 Препоръки при употреба**

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

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

#### **8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

20000819

#### **9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт**

21. 12. 2000 год.

#### **10. Дата на актуализация на текста**

Януари, 2005 год.

