

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ENETRA
(Nimesulide)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1311/03.08.05	
679/26.07.05	<i>Мисир</i>

1. **Име на лекарствения продукт**
Enetra/ Енетра

2. **Качествен и количествен състав**
Всяка таблетка Enetra съдържа 100 mg nimesulide

3. **Лекарствена форма**
Таблетки за перорална употреба

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

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

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Обичайната дозировка за възрастни и деца над 12 години е 100 mg двукратно дневно. Дозата може да се увеличи до 200 mg двукратно дневно за кратко време /1-3/ дни, в зависимост от тежестта на симптомите и отговора на пациента към лечението.

Единичната доза не трябва да надвишава 200 mg.

Продължителността на лечение зависи от показанията, но не трябва да бъде повече от 7 дни.



При симптоматично лечение на остеоартроза, могат да се провеждат повторни цикли на лечение в периода на по-интензивна болка.

Пациенти в напреднала възраст:

Пациентите на възраст над 65 години трябва да приемат максималната ефективна доза – два пъти по 100 mg, дневно.

Пациенти с увредена бъбречна функция:

При здрави доброволци и пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, с креатининов клирънс между 30 – 80 ml/min, кинетичният профил е еднакъв. При лека и умерена по степен бъбречна недостатъчност не се налага понижение на дозата. При тежка бъбречна недостатъчност, приложението на nimesulide е противопоказно.

Таблетките nimesulide се приемат с пълна чаша вода след хранене. Храната не влияя върху резорбцията и бионаличността на продукта.

4.3. Противопоказания

Приложението на nimesulide е противопоказно при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на таблетката;
- пациенти с известна свръхчувствителност (бронхоспазъм, ринит, уртикария) към други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, или към acetylsalicylic acid.
- 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 нарушена чернодробна функция;
- деца под 12 години.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Нежеланите реакции могат да се намалят чрез употребата на минималната ефективна доза за възможно най-кратко време.

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 nimesulide, повече от 3 дни, тези пациенти трябва да се проследяват редовно, особено по отношение на бъбречната и чернодробна функция. Nimesulide 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.

Приложението на nimesulide трябва да става с внимание при пациенти с ограничена стомашна толерантност.

При пациенти с бъбречно увреждане, дозата на nimesulide трябва да бъде намалена, според степента на гломерулна филтрация, тъй като nimesulide се екскретира чрез бъбреците. Nimesulide 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. Nimesulide 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 или изтощени индивиди, пациенти с lupus erythematosus се препоръчва намаление на прилаганата доза.

Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно при пациенти, лекувани с nimesulide, които съобщават за симптоми, свързани с чернодробно увреждане, като анорексия, гадене, повръщане, жълтеница и /или промени в чернодробната функция, увеличени трансаминази, свързан билирубин, алкална фосфатаза, γ -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 приемът на nimesulide.



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

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

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

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Nimesulide може да противодейства на ефекта на диуретиците, като блокира повишението на активността на плазмения ренин, индуцирано от фуросемид. Фармакокинетичен анализ на концентрациите на nimesulide, 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 nimesulide 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 nimesulide 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 nimesulide или другите продукти може да бъде повишена.

Acetylsalicylic acid измества nimesulide от протеините, и като резултат нивата на последния се повишава 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 nimesulide при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти (като warfarin), сулфониурейни 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.

Приложението, съвместно с толбутамид може да увеличи серумната концентрация на nimesulide, 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 nimesulide се прилага на пациент, който е на лечение с литий, концентрациите на литий трябва редовно да се проследяват.

Препоръчва се внимателна употреба на nimesulide 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 nimesulide. Тъй като няма адекватно контролирани проучвания с бременни жени, лекарственият продукт не трябва да се прилага по време на бременност, особено след 6 месец, 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 nimesulide 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

Nimesulide 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:

Кожна и придатъци: кожни обриви, еритем, уртикария, пруритус и редки случаи на синдром на Stevens-Johnson, булозен еритем и токсична епидермална некролиза.

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

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

Нервна система и сетивни органи: сънливост, главоболие, дезориентираност и в редки случаи зрителни нарушения.

Отделителна система: олигурия, едем, отделни случаи на хематурия и бъбречна недостатъчност.

Хематопоетична система: редки случаи на пурпура, тромбоцитопения, панцитопения и гранулоцитопения.

Дихателна система: 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 pimesulide. В случай на предозиране, лечението е симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикване на повръщане и стомашен лаваж, приложение на активен въглен, за да се инхибира по-нататъшна абсорбция 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



Nimesulide е нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт, който притежава аналгетична, противовъзпалителна и антипиретична активност. In vitro, инхибира синтезата 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 nimesulide от стомашно-чревната лигавица. Скоро бе изяснен друг механизъм на действие, където лекарствения продукт намалява броя на хипероксидните свободни радикали чрез инхибиране на фосфодиестераза IV, получени по време на трансформацията на арахидоновата киселина, и в последствие, освобождавани от левкоцитите на мястото на възпаление.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение:

Nimesulide се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт. След перорално приложение на доза 50 до 200 mg на 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 nimesulide с храна води до понижение с 21 % на стойността на C_{max} в сравнение с наблюдаваните на гладно. Стойностите нито на T_{max} , нито на AUC се повлияват значително от приема на храна. Тези резултати показват, че наличието на храна има ограничен ефект върху степента на абсорбция на nimesulide.

След многократно перорално дозиране на 100 mg nimesulide 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 тази след еднократно дозиране.

След перорално дозиране на nimesulide, обемът на разпределение е между 0.19 и 0.35 l/kg, което показва, че продуктът основно се разпределя в екстрацелуларното пространство.

Nimesulide, 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 nimesulide, продуктът е подложен на екстензивен метаболизъм (само 1 до 3 % от дозата



екскретира непроменен 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-hydroximesulide, метаболит, който също допринася за противовъзпалителната активност на nimesulide. 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-hydroximesulide 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 nimesulide и 4-hydroximesulide не са по-високи отколкото при здрави доброволци.

Многократното приложение не води до кумулиране.

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

След перорално приложение при мишки и плъхове LD₅₀ на nimesulide са били съответно 225 mg/kg, и 194 mg/kg.

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

Приложението на nimesulide при плъхове по време на бременност не е показало никакъв тератогенен потенциал на лекарствения продукт. Прилагането на nimesulide при зайци, е довело до леко увеличение на пост-имплантационните аборти и леко увеличение на появата на дилатация на мозъчните вентрикули в дози, маргинално токсични за женските. Nimesulide 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

Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, docusate sodium, sodium starch glycollate, hydroxypropyl cellulose, hydrogenated vegetable oil, magnesium stearate.



6.2. Физико-химични 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 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. Указания за употреба

Няма

7. Притежател на регистрационния документ

“Актавис” ЕАД, 1000 София бул. “Княгиня Мария Луиза” 2, България

8. Регистрационен №

20040572/10.12.2004

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Последна редакция на текста

Юли 2005г.

