

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ENETRA
ЕНЕТРА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <i>20040522</i>	09.12.2009
Одобрено: <i>П - 6422</i>	09.12.2009

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 (*nimesulide*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание – светложълти, 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 предприше 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.

Максималната продължителност на лечебен курс с нимезулид е 15 дни.

Възрастни: 100 mg двукратно дневно след хранене.

Пациенти в напреднала възраст: не се налага редуциране на дневната доза (вж. 5.2).

Деца (<12 години): нимезулид е противопоказан при тази група пациенти (вж. 4.3).

Подрастваци (12-18 години): базирайки се на фармакокинетичния профил при възрастни и на фармакодинамичните характеристики на нимезулид, не е необходимо променяне на дозата при тези пациенти.

Увредена бъбречна функция: при лека и умерена по степен бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min) не се налага понижение на дозата. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), приложението на нимезулид е противопоказно (вж. 4.3 и 5.2).

Увредена чернодробна функция: употребата на нимезулид е противопоказна при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. 4.3 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Приложението на Енетра е противопоказно при:

- известна свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества.



- известна свръхчувствителност (бронхоспазъм, ринит, уртикария) към други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или към ацетилсалицилова киселина.
- предходни хепатотоксични реакции към нимезулид.
- активна стомашна или дуоденална язва, анамнеза за рецидивираща язвена болест или стомашно-чревни хеморагии, цереброваскуларни хеморагии, други хеморагии или придружаващи хеморагични състояния.
- тежки коагулационни смущения.
- тежка сърдечна недостатъчност
- тежка бъбречна недостатъчност.
- нарушена чернодробна функция.
- едновременен прием с други потенциално хепатотоксични лекарства.
- алкохолизъм и пристрастяване към лекарства.
- пациенти с висока температура и/или грипоподобни симптоми.
- *трети триместър на бременността и кърмене (вж. 4.6 и 5.3).*
- деца под 12 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се избягва едновременната употреба на нимезулид с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) селективни COX-2 инхибитори.

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени, ако повлияване на симптомите се постига чрез използване на минималната ефективна доза за възможно най-кратък срок. Лечението трябва да бъде прекратено, ако не се наблюдава положителен ефект.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е извършване на адекватно наблюдение и инструктиране на пациентите с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечение с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и за продължителен период) може да бъде свързана с умерено повишен риск от артериални тромбоемболични 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 бъдат лекувани с нимезулид само след внимателна преценка. Такава преценка трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Пациентите в напреднала възраст показват повишена честота на нежелани реакции при лечение с НСПВС, особено гастроинтестинални хеморагии и перфорации, които могат да бъдат фатални (вж. 4.3).

Има съобщения за гастроинтестинални хеморагии, улцерации и перфорации (някои с фатален изход) при лечение с всички НСПВС и по всяко време, със или без предупредителни симптоми или предходна анамнеза.

При пациентите в напреднала възраст и пациентите с анамнеза за язвена болест, особено усложнена с хеморагия или перфорация, рискът от гастроинтестинално кървене, улцерирание или перфориране е по-висока при прилагане на по-високи дози НСПВС. При тези пациенти лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза. Уместно е при тях да се проведе придружаващо протективно лечение (например с H₂-блокери или инхибитори на протонната помпа). Такова лечение е добре да бъде



при пациенти приемащи ниски дози аспирин или други медикаменти, които могат да повишат риска от стомашно-чревно кървене (вж. 4.5).

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено в по-напреднала възраст, трябва да бъдат предупредени да съобщават за всички стомашно-чревни оплаквания (преди всичко кървене), особено в началото на лечението.

Необходимо е повишено внимание при пациенти провеждащи едновременно лечение с медикаменти, които могат да повишат риска от развитие на улцерации или хеморагии, като орални кортикостероиди, антикоагуланти (варфарин), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антиагреганти (аспирин) (вж. 4.5).

При установяване на гастроинтестинално кървене или улцерирание при пациенти приемащи нимезулид, лечението трябва незабавно да бъде преустановено.

НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание на пациенти с анамнеза за гастроинтестинални заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като тези състояния могат да се обострят (вж. 4.8).

Има съобщения за много редки случаи на тежки кожни реакции, някои от които фатални, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза при употребата на НСПВС. (вж. 4.8). Рискът за пациентите е по-висок в първите етапи на лечението. Поява на нежелани реакции се установява в повечето случаи в рамките на първия месец от лечението. Лечението с нимезулид трябва да бъде прекратено при първите белези на кожен обрив, мукозни лезии или друг тип свръхчувствителност.

Има съобщени редки случаи за асоцииране между нимезулид и тежки чернодробни реакции, в това число и много редки случаи с фатален край (вж. 4.8). Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно при пациенти, лекувани с нимезулид, които съобщават за симптоми, свързани с чернодробно увреждане, като анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, умора, жълтеница. Когато се появят описаните симптоми и/или се установят промени в тестовете за чернодробна функция (увеличени трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза, γ -GT), лечението трябва да бъде прекратено. При тези пациенти не трябва да се подновява приема на нимезулид. Чернодробно увреждане, в повечето случаи обратимо, е установявано и при краткотрайно приложение на медикамента.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с бъбречна или сърдечна недостатъчност, тъй като употребата на нимезулид може да увреди бъбречната функция. В такива случаи лечението трябва да се преустанови (вж. 4.5).

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към страничните реакции, причинени от НСПВС, като стомашно-чревно кървене и перфорации, бъбречна, сърдечна или чернодробна недостатъчност. Това налага постоянно клинично наблюдение на тези пациенти.

Поради възможността за повлияване на нимезулид върху тромбоцитната функция, той трябва да се използва внимателно при пациенти с хеморагична диатеза (вж. 4.3). Нимезулид, обаче не представлява заместител на ацетилсалициловата киселина по отношение на сърдечно-съдовата профилактика.

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

Употребата на нимезулид може да намали фертилитета и не се препоръчва при жени, които планират бременност. Лечението трябва да се преустанови и при жени, които имат проблеми със забременяването или които са подложени на изследвания за инфертилитет (вж. 4.6).

Енетра съдържа като помощно вещество лактоза и затова е неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен малабсорбция.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите получаващи варфарин, други антикоагуланти или антитромботични средства, включително ацетилсалицилова киселина, показват повишен риск от хеморагични усложнения, когато провеждат лечение с нимезулид. Поради това тази комбинация не се препоръчва (вж. 4.4) и е противопоказна при пациенти с тежки нарушения на коагулацията (вж. 4.3). Ако комбинирането на тези медикаменти не може да се избегне е необходимо непрекъснато проследяване на антикоагулантната активност.

Взаимодействия с диуретици, АСЕ-инхибитори и ангиотензин II антагонисти

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременното приложение на АСЕ-инхибитор или ангиотензин II антагонист и циклооксигеназен системен инхибитор, може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция, в това число и до остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. Тези взаимодействия трябва да се имат в предвид при пациенти приемащи нимезулид едновременно с АСЕ-инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това тези комбинации трябва да се прилагат с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и след старта на придружаващото лечение трябва да се извършва мониториране на бъбречната функция.

При здрави индивиди, нимезулид намалява транзиторно ефекта на фуросемид върху отделянето на натрий, и в по-малка степен, върху отделянето на калий и редуцира неговия диуретичен ефект.

Едновременното приемане на фуросемид и нимезулид предизвиква намаляване (с около 20%) на AUC и на тоталната екскреция на фуросемид, без да се повлиява неговия бъбречен клирънс.

Едновременната употреба на фуросемид и нимезулид изисква внимание при пациенти, предразположени към бъбречни и сърдечни смущения, описани в точка 4.4.

Фармакокинетични взаимодействия с друге лекарства

Кортикостероиди: повишават риска от гастроинтестинални улцерации и хеморагии (вж. 4.4).

Антикоагуланти: НСПВС могат да повишат ефектите на антикоагулантите, като варфарин (вж. 4.4).

Антиагреганти и селективни инхибитори на обратното серотониново захващане: повишават риска от стомашно-чревно кървене (вж. 4.4).

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

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

Нимезулид инхибира CYP2C9. Плазмените концентрации на лекарства, които се метаболизират от този ензим могат да се увеличат при едновременна употреба на нимезулид.

Трябва да се обърне специално внимание, ако нимезулид е използван по-малко от 12 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 нимезулид, могат да увеличат циклоспориновата нефротоксичност.

Влияние на друге лекарства върху нимезулид

Изследвания *in vitro* показват изместване на нимезулид от местата на свързване с плазмените протеини от страна на толбутамид, салицилова киселина и валпроева киселина. Въпреки възможен ефект върху плазмените нива, тези взаимодействия не предизвикват клинично значим ефект.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе негативно върху бременността и/или върху ембрио-феталното развитие.

Резултатите от епидемиологични проучвания показват повишен риск от аборт, сърдечна малформация и гастросхиза след употребата на простагландин синтезни инхибитори през първите етапи на бременността. Абсолютният риск от сърдечни малформации се повишава от под 1% до около 1.5%. Приема се, че рискът нараства с дозата и продължителността на лечението. Приложението на простагландин синтезни инхибитори при животни е показало увеличаване на пре- и пост-имплантационните загуби и на ембрио-феталната смъртност.

Освен това се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително кардиоваскуларни, при животни, които са приемали простагландин синтезни инхибитори по време на периода на органогенеза.

Нимезулид не трябва да се прилага през първия и втория триместър на бременността, освен в случай на абсолютна необходимост. Когато нимезулид се прилага на жени планиращи бременност или през първия и втория триместър на бременността, дозата и продължителността на лечение трябва да бъдат възможно най-ниски. По време на третия триместър на бременността всички простагландин синтезни инхибитори могат да изложат плода на:

- *кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на артериалния проток и пулмонална хипертония).*
- *бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион.*

Както и да изложат майката и новороденото в края на бременността на:

- *възможно удължаване на времето на кървене и антиагрегациен ефект, които могат да настъпят и при много ниски дози.*
- *потискане на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на родилния процес.*

Поради това употребата на Енетра е противопоказана през третото тримесечие на бременността.

Кърмене

Няма данни дали нимезулид се екскретира в майчиното мляко. Употребата на Енетра е противопоказана по време на кърмене (4.3 и 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и за работа с машини

Не са провеждани изследвания относно ефекта на нимезулид върху способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, при които се наблюдава замаяност или сънливост след употреба на Енетра, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани 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 умерено повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт).

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

Следващият списък с нежелани реакции е базиран на данни от контролирани клинични проучвания* (с включване на около 7500 пациенти), както и от данни от пост-маркетингово фармаконадзорство. Съобщените реакции са класифицирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

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: безпокойство*, нервност*, кошмари*.

Нарушения на нервната система

Нечести: световъртеж*.

Много редки: главоболие, сомнолентност, енцефалопатия (синдром на Reye).

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение*.

Много редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: вертиго.

Сърдечни нарушения

Редки: тахикардия*.

Чести: едем, хипертензия, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: хипертензия*.

Редки: хеморагия*, флукуиране на артериалното налягане*, горещи вълни*.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея*.

Много редки: астма, бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария*, гадене*, повръщане*.

Нечести: констипация*, флатуленция*, гастрит*.

Много редки: коремни болки, диспепсия, стоматит, мелена, гастрит, гастроинтестинална кървене, дуоденална язва и перфорация, стомашна язва и перфорация.



Хепато-билиарни нарушения

Много редки: хепатит, фулминантен хепатит (вкл. с фатален изход), жълтеница, холестаза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: пруритус, обрив*, повишена потливост*.*

Редки: еритема, дерматит*.*

Много редки: уртикария, ангиоедем, оток на лицето, еритема мултиформе, булозни реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: дизурия, хематурия*, задръжка на урина*.*

Много редки: бъбречна недостатъчност, олигурия, интерстициален нефрит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: едем.*

Редки: общо неразположение, отпадналост*.*

Много редки: хипотермия.

Изследвания

Чести: увеличени чернодробни ензими.*

** честота, базирана на данни от клинични проучвания*

4.9 Предозиране

Симптомите след остро предозиране с НСПВС обикновено се свеждат до сомнолентност, апатия, гадене, повръщане и епигастрални болки, които по принцип са обратими след лечение. Може да се наблюдава гастроинтестинално кървене. Известни са редки случаи на хипертензия, остра бъбречна недостатъчност, дихателна недостатъчност и кома. Установени са и анафилактични реакции след терапевтичен прием на НСПВС, като те могат да се наблюдават и след предозиране. След предозиране с НСПВС, на пациентите трябва да им бъде проведено симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфични антидоти. Не съществува информация относно отстраняването на нимезулид чрез хемодиализа, но основавайки се на високата му степен на свързване с плазмените 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 слабители средства могат да бъдат подходящи в рамките на 4 часа след приема при пациенти, които имат симптоми на предозиране или които са приели свръхдоза нимезулид. Форсиране на диурезата, алкализирание на урината, хемодиализа или хемоперфузия могат да се окажат безполезни, поради високата степен на свързване с плазмените протеини. Бъбречната и хепаталната функция трябва да бъдат наблюдавани стриктно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни/противоревматични нестероидни медикаменти.

АТС код: M01AX17

Нимезулид е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) с аналгетични и антипиретични свойства, което действа като инхибитор на ензима циклооксигеназа, отговорен за простагландиновия синтез.



5.2 Фармакокинетични свойства

Нимезулид се абсорбира добре след перорално приложение. След единична доза от 100 mg нимезулид, при възрастните се постига върхово плазмено ниво от 2-4 mg/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.

Свързва се до 97% с плазмени протеини.

Нимезулид 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 метаболлизират чрез CYP2C9 (вж. 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 нимезулид. Хидроксинимезулидът е единственият метаболит, открит в плазмата и е почти изцяло конюгиран. Неговият $T_{1/2}$ е между 3.2 и 6 часа.

Нимезулид се екскретира главно в урината (средно 50% от приетата доза). Само 1-3% се отделя в непроменена форма. Хидроксинимезулид, основен метаболит, се открива само като глюкуронат. Около 29% от дозата се елиминира, след метаболизиране във фекалиите.

Кинетичният профил на нимезулид остава непроменен при по-възрастни пациенти след еднократно и многократно приложение.

В експериментално изследване, проведено с прилагане на еднократна доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min), сравнени със здрави доброволци, върховите плазмени нива на нимезулид и на основния метаболит не са били по-високи при пациентите с увреждания, отколкото при здравите доброволци. AUC и $T_{1/2}$ са били 50% по-високи, но винаги в рамките на кинетичните стойности, наблюдавани при нимезулид у здрави участници. Повторното приемане не води до кумулиране.

Нимезулид е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционалните изпитвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно дозиране, генотоксичност и карциногенен потенциал, предклиничните данни не показват никакъв риск за човека. При изследвания за токсичност след многократни дози, нимезулид 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 нимезулид оказва отрицателен ефект върху плодовитостта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза, монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев докузат
Натриев нишестен гликолат
Хидроксипропилцелулоза
Хидрогенирано растително масло
Магнезиев стеарат



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранява се при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Първична: блистер PVC/AL фолио

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 работа и изхвърляне

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20040572

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10.12.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май 2009 г.

