

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20060632</u>
Разрешение № <u>10565</u> / <u>23</u> ян. 2010
Одобрение № .....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ameolin 100 mg tablets  
Амеолин 100 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активното вещество нимезулид (nimesulide) 100 mg.

Помощни вещества: лактоза и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с диаметър 10 mm, светложълти, без мирис.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на остра болка (вж. точка 4.2).
- Симптоматично лечение на болезнен остеоартрит (вж. точка 4.2).
- Първична дисменорея.

Нимезулид трябва да се предписва само като лечение на втори избор.

Решението за провеждане на лечение с нимезулид се взема от лекуващия лекар след преценка на възможния риск за всеки отделен пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с нимезулид се провежда с минималната ефективна доза за възможно най-кратък период от време, с цел да се намалят нежеланите лекарствени реакции.

Продължителността на лечението не трябва да превишава 15 дни.

Нимезулид трябва да се използва за възможно най-кратък период от време, в зависимост от клиничната картина.

#### Възрастни

По 100 mg 2 пъти дневно (сутрин и вечер) след хранене.

#### Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### Деца (под 12 години)



Лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, са противопоказани в тази възрастова група (вж. точка 4.3).

#### Подрастваци (от 12 до 18 години)

Въз основа на кинетичния профил при възрастни и на фармакодинамичните характеристики на нимезулид, не е необходима промяна на дозировката при тези пациенти.

#### Пациенти с увредена бъбречна функция

Основавайки се на фармакокинетичните характеристики на нимезулид, не е необходимо понижение на дозата при пациенти с леко до средно бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min). При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min), лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, са противопоказани (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### Пациенти с увредена чернодробна функция

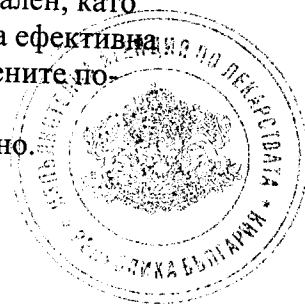
Употребата на лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, е противопоказана при тази група пациенти (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество нимезулид или някое от помощните вещества;
- Анамнестични данни за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазъм, ринит, уртикария) към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС;
- Анамнестични данни за хепатотоксични реакции към нимезулид;
- Едновременна експозиция на други потенциални хепатотоксични вещества;
- Алкохолизъм, пристрастеност към наркотични вещества;
- Активна гастродуоденална язва, анамнестични данни за рецидивирани улцерации или кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт; мозъчносъдови кръвоизливи или друго активно кървене;
- Тежки нарушения в кръвосъсирването;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Тежко бъбречно увреждане;
- Чернодробно увреждане;
- Пациенти с фебрилитет и/или грипоподобни симптоми;
- Деца под 12-годишна възраст;
- Третия триместър на бременността и лактация (вж. точки 4.6 и 5.3).

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

Рискът от поява на нежелани лекарствени реакции може да бъде намален, като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вж. точка 4.2 и посочените по-долу гастроинтестинални и сърдечносъдови рискове). При липса на положителен терапевтичен ефект лечението трябва да бъде прекратено.



В редки случаи нимезулид може да предизвика сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб, много рядко с фатален изход (вж. също точка 4.8). При поява на симптоми на чернодробни нарушения като анорексия, гадене, повръщане, болки в абдоминалната област, лесна уморяемост, тъмна урина или промяна на чернодробните лабораторни показатели (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза, гама-ГПТ), лечението трябва да се прекрати. При такива пациенти повторна употреба на нимезулид е противопоказана. При краткотрайно лечение с нимезулид също са съобщавани случаи на чернодробни увреждания, в повечето случаи обратими.

По време на лечение с нимезулид не трябва да се употребяват други аналгетици. Едновременното приложение на няколко лекарствени продукта от групата на НСПВС не се препоръчва.

При повишаване на температурата и/или поява на грипоподобни симптоми при пациенти, приемащи нимезулид, лечението трябва да се прекрати.

При пациенти с бъбречно или сърдечно увреждане се изисква особено внимание, тъй като в резултат на приложението на нимезулид може да се наблюдава влошаване на бъбречната функция. В тези случаи лечението трябва да бъде преустановено (вж. също точка 4.5).

Нимезулид може да повлияе функцията на тромбоцитите, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хеморагична диатеза (вж. точка 4.3). Нимезулид не е заместител на ацетилсалициловата киселина в сърдечно-съдовата профилактика.

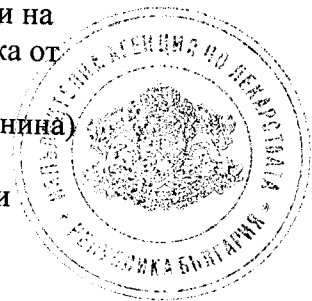
При жени в репродуктивна възраст съществува възможност от потискане на фертилитета при употребата на продукта. При жени, изпитващи трудност да забременеят или подложени на изследване за безплодие, се препоръчва прекъсване на лечението с нимезулид (вж. точка 4.6).

#### *Гастроинтестинални кръвоизливи, язви или перфорации*

Гастроинтестинални кръвоизливи, язви или перфорации, включително с летален изход, са наблюдавани при употреба на всички НСПВС по всяко време в хода на лечението, с или без предупредителни симптоми или данни за предшествващи сериозни инциденти от страна на стомашно-чревния тракт.

Рискът от гастроинтестинални кръвоизливи, язви или перфорации е по-висок при пациенти, приемащи високи дози НСПВС, с анамнеза за язва, усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започват лечението с НСПВС с най-ниската възможна доза, като се обмисли необходимостта от добавяне на протективни агенти (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа). Това поведение е препоръчително и в случаите на едновременно приложение в ниски дози на ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които увеличават риска от стомашночревни усложнения (кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти, селективни инхибитори на обратното залавяне на серотонина) (вж. точка 4.5).

Повишено внимание се изисква и при пациенти с други стомашночревни заболявания, като улцерозен колит и болест на Crohn, които могат да се



обострят при употребата на НСПВС, както и пациенти, които приемат едновременно други лекарствени продукти, повишаващи риска от нежелани лекарствени реакции от страна на стомашно-чревния тракт, като орални контрацептиви, антикоагуланти, антиагреганти (вж. точка 4.5). При поява на гастроинтестинално кървене или язва, лечението с нимезулид трябва да бъде прекратено.

#### *Сърдечносъдови и мозъчносъдови рискове*

Необходимо е да се осигури 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 мозъчносъдова 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 сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

#### *Кожни реакции*

Сериозните кожни реакции, включително с летален изход, наблюдавани много рядко при употребата на НСПВС, се отнасят до случаи на ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Най-висок е рискът в началото на лечението. Приемът на лекарството трябва да бъде преустановен още при първите кожни или други признаци на свръхчувствителност.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Пациентите в старческа възраст са особено предразположени към нежеланите лекарствени реакции на НСПВС, включващи гастроинтестинални кръвоизливи и перфорации, увредена бъбречна, сърдечна и чернодробна функция. При провеждане на лечение с нимезулид в тази възрастова група се препоръчва подходящо клинично наблюдение.

Амеолин съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамични взаимодействия

*Орални антикоагуланти:* НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите (вж. точка 4.4). Съществува по-висок риск от поява на



кръвоизливи при едновременно лечение с нимезулид и варфарин или подобни антикоагуланти. Едновременно приложение на нимезулид с антикоагуланти не се препоръчва (вж. точка 4.4) и е противопоказано при пациенти със сериозни нарушения на кръвосъсирването (вж. точка 4.3). При необходимост от едновременно приложение на нимезулид и антикоагуланти трябва да се проследява протромбиновото време през първите дни на лечението.

*Антиагреганти и инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs):* **ПОВИШЕН** риск от гастроинтестинални кръвоизливи (вж. точка 4.4).

*Кортикостероиди:* повишен риск от гастроинтестинални кръвоизливи (вж. точка 4.4).

#### Фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия с диуретици

Нимезулид понижава натрийуретичния ефект на фуросемид, в по-малка степен отделянето на калий и потиска диуретичния му ефект. При едновременно лечение нимезулид понижава (с около 20%) АUC и кумулативното отделяне на фуросемид, без да повлияе бъбречния му клирънс. При пациенти, предразположени към бъбречни и сърдечни заболявания (вж. точка 4.4), едновременното приложение на нимезулид и фуросемид изисква повишено внимание.

*АСЕ инхибитори:* НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарства. При необходимост от комбинирано лечение това взаимодействие трябва да се взема под внимание и при тези пациенти да се контролира периодично бъбречната функция.

#### Фармакокинетични взаимодействия с други лекарства

НСПВС понижават бъбречния клирънс на лития и съответно повишават плазмените му нива. При необходимост от лечение с нимезулид на пациенти на терапия с литий се препоръчва строго мониториране на плазмените нива на лития.

Потенциалните фармакокинетични взаимодействия с глибенкламид, теофилин, варфарин, дигоксин, циметидин и антиацидни средства (напр. комбинация на алуминиев с магнезиев хидроксид) са проучвани *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

Нимезулид инхибира CYP2C9. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да се увеличат при едновременната употреба с нимезулид.

Необходимо е специално внимание при приложение на нимезулид по-малко от 24 часа или след лечение с метотрексат, защото плазмените концентрации на метотрексат могат да се повишат, а следователно и токсичността му да нарасне.

Съществува висок риск от засилване на нефротоксичния ефект на циклоспорин при едновременна употреба с нимезулид, поради потискане на простагландиновата синтеза в бъбреците.



#### Влияние на други лекарства върху нимезулид

Изследвания *in vitro* показват изместване на нимезулид от местата на свързване от страна на толбутамид, салицилова киселина и валпроева киселина. Въпреки възможния ефект върху плазмените нива, тези взаимодействия не са с доказано клинично значение.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Нимезулид е противопоказан през третото тримесечие на бременността (вж. точка 4.3).

Подобно на другите НСПВС, Амеолин не трябва да се приема от жени, опитващи се да забременеят (вж. точка 4.4).

Подобно на останалите НСПВС, които потискат простагландиновата синтеза, нимезулид може да предизвика преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* на плода, белодробна хипертензия, олигурия, олигоамниоза, увеличен риск от кървене, слабост на маточните контракции и периферен оток. Установени са отделни случаи на бъбречна недостатъчност при новородени, чиито майки са вземали нимезулид в края на бременността.

Проучвания върху зайци показват атипична репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), но няма достатъчно данни за приложението на нимезулид при бременни. Потенциалният риск за хора не е установен, поради което не се препоръчва приложението на нимезулид през първите две тримесечия на бременността.

#### Кърмене

Не е известно дали нимезулид преминава в кърмата. Лечението с нимезулид е противопоказано при кърмене (вж. точки 4.3 и 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

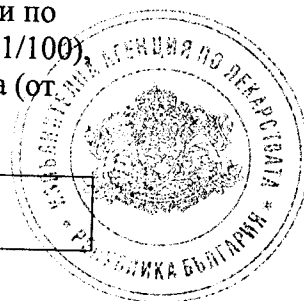
Не са провеждани проучвания за ефектите на нимезулид върху способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, при които се наблюдава замаяност, виене на свят, сънливост след употреба на нимезулид, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

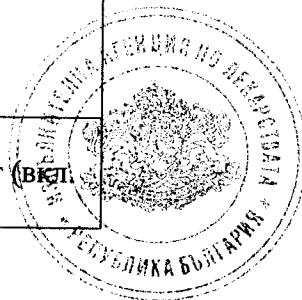
Нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу, се базират на контролирани клинични проучвания\* (приблизително 7 800 пациенти) и на постмаркетингови проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по органи и системи и по честота: много чести (>1/10), чести ( $\geq 1/100$  и <1/10), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  и <1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$  и <1/1 000), много редки (<10 000) и 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	Замайване*
	Много редки	Главоболие Сънливост Енцефалопатия (синдром на Reye)
Нарушения на очите	Редки	Замъглено зрение*
	Много редки	Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Редки	Тахикардия*
Съдови нарушения	Нечести	Хипертония *
	Редки	Хеморагия* Нестабилно кръвно налягане* Горещи вълни*
Респираторни нарушения	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария* Гадене* Повръщане*
	Нечести	Запек* Флатуленция* Гастрит*
	Много редки	Коремни болки Диспепсия Стоматит Мелена Гастроинтестинално кървене Дуоденална язва и перфорация Стомашна язва и перфорация
Хепато-билиарни нарушения (вж. точка 4.4. )	Много редки	Хепатит Фулминантен хепатит (вкл. с фатален изход)



		Иктер Холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Пруритус* Обрив* Повишено изпотяване*
	Редки	Еритема* Дерматит*
	Много редки	Уртикария Ангioneвротичен оток Оток на лицето Еритема мултиформе Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Дизурия* Хематурия* Ретенция на урината*
	Много редки	Бъбречна недостатъчност Олигоурия Интерстициален нефрит
Общи нарушения	Нечести	Оток*
	Редки	Неразположение* Астения*
	Много редки	Хипотермия
Изследвания	Чести	Повишаване на чернодробните ензими*
* - честотата е базирана на клиничните изследвания		

#### 4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране с НСПВС. Обикновено се свеждат до летаргия, замаяност, гадене, повръщане, болки в епигастриума, които са обратими след медицинска помощ. Може да се наблюдава гастроинтестинално кървене, Съобщени са редки случаи на хипертония, остра бъбречна недостатъчност, респираторна депресия и кома. Анафилактоидни реакции могат да се наблюдават както при приложение на НСПВС в терапевтични дози, така и при предозиране.

Лечение. Предприема се симптоматично лечение. Предприемат се общи мерки за отстраняване на нерезорбираното количество от лекарствения продукт. Предизвикване на повръщане и/или активен въглен (от 60 g до 100 g при възрастни) и/или осмотични слабители средства могат да бъдат предписани на пациенти, при които се наблюдават съответни симптоми на предозиране или след прием на голяма свръхдоза до 4 часа след поглъщането. Няма информация за отстраняването на нимезулид от организма чрез хемодиализа, но като се има предвид високата степен на свързване с плазмените протеини (до 97,5%) не се очаква диализата да има ефект. Засилената диуреза, алкализирането на урината, хемоперфузията също могат да са неефективни поради високата степен на свързване с протеините. Бъбречната и чернодробната функции трябва да бъдат строго мониторираны.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства, АТС код: M01AX17

Нимезулид е лекарствен продукт от групата на нестероидните противовъзпалителни средства с аналгетично и антипиретично действие. Като повечето НСПВС нимезулид упражнява фармакологичното си действие чрез потискане синтезата на простагландините, като инхибира ензима циклооксигеназа.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

*Резорбция:* След перорална употреба нимезулид се резорбира бързо и почти напълно в стомашночревния тракт. След еднократен прием на 1 таблетка от 100 mg максимална плазмена концентрация (около 3-4 mg/l) се достига в рамките на 2-3 часа. AUC = 20 - 35 mg h/l. Не се наблюдава статистически значима разлика между посочените резултати и тези след прием на доза 100 mg 2 пъти дневно в продължение на 7 дни.

*Разпределение:* Нимезулид се свързва с плазмените протеини до 97,5%.

*Метаболизъм:* Нимезулид се метаболизира екстензивно в черния дроб, включително и с участието на цитохром P450 (CYP)2C9 изоензим. Следователно съществува потенциална възможност за взаимодействие при едновременна употреба с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C9 (вж. точка 4.5). Основният метаболит е парахидрокси производно, който също е активен. Времето до поява на активния метаболит в циркулацията е кратко – около 0,8 часа. Хидроксинимезулид е единственият метаболит, открит в плазмата и е почти изцяло конюгиран.  $T_{1/2}$  е между 3,2 и 6 часа.

*Екскреция:* Екскретира се главно през бъбреците (средно 50% от приетата доза) под формата на свободен или конюгиран метаболит (50-71%) и с фекалиите (21-29%). Само 1-3% се екскретира в непроменен вид. Кинетичният профил на нимезулид не се променя при пациенти в напреднала възраст след еднократен или продължителен прием.

В клинично проучване при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min), в сравнение със здрави доброволци, пиковите плазмени нива на нимезулид и на основният му метаболит не са по-високи при пациентите с бъбречни нарушения, отколкото при здравите доброволци. AUC и  $T_{1/2}$  в са с 50% по-високи, но винаги в рамките на кинетичните стойности, наблюдавани при нимезулид у здрави доброволци. Повторното приемане не води до кумулиране.

Нимезулид е противопоказан при чернодробни нарушения (вж. точка 4.3).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. При изследванията за токсичност при многократно прилагане нимезулид показва гастроинтестинална, бъбречна и чернодробна токсичност. При изследвания за репродуктивна токсичност са наблюдавани ембриотоксични и тератогенни ефекти (скелетни малформации, дилатация на мозъчните вентрикули) при зайци, но не и при плъхове. Ефектите са наблюдавани при дози, нетоксични за майката. При плъхове е наблюдавана увеличена смъртност при новородените в ранния следродилен период. Нимезулид потиска фертилитета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Хипромелоза; целулоза, микрокристална; лактоза монохидрат; нишесте, прежелатинизирано; кроскармелоза натрий; натриев диоктилсулфосукцинат; магнезиев стеарат; силициев диоксид, колоиден безводен.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

В оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

По 10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио, по 1 или 2 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20060632

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08.11.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2010

