

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Coxtral 100 mg tablets

Nimesulide

Кокстрал 100 mg таблетки

Нимезулид

ИЗДАРИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Клас. Разр. №	2.006.0016
Разрешение №	11-17446 / 12.08.2011
Опознава №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Нимезулид 100 mg в една таблетка.

Помощни вещества: Лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

*Външен вид:*

Светло жълти, кръгли, биконвексни таблетки, с "СХ" щамповано от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на остра болка (вж. точка 4.2).

Първична дисменорея.

Нимезулид следва да се предписва единствено като лечение на втори избор.

Решението за предписване на нимезулид трябва да се основава на преценка на общия риск за всеки отделен пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Минималната ефективна доза трябва да се използва с най-кратка продължителност, за да се намалят нежеланите лекарствени реакции.

Максималната продължителност на един курс на лечение с нимезулид е 15 дни.

Coxtral трябва да се използва възможно най-кратко, в съответствие с изискванията на клиничната ситуация.

Възрастни:

Една таблетка 100 mg 2 пъти дневно след хранене.

Пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст не е необходимо намаляване на дозировката (виж т. 5.2.).

Деца (< 12 години): Нимезулид е противопоказан при тези пациенти (виж също т. 4.3.).



Младежи (от 12 до 18 години): Въз основа на кинетичният профил при възрастни и фармакодинамичните характеристики на нимезулид, не е необходимо коригиране на дозировката при тези пациенти.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не е необходимо приспособяване на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбреците (креатининов клирънс 30-80 ml/min), докато в случай на тежка бъбречна недостатъчност нимезулид е противопоказан (креатининов клирънс под 30 ml/min) (виж т. 4.3. и 5.2.).

Пациенти с увредена чернодробна функция: Нимезулид е противопоказан при пациенти с увредена чернодробна функция (виж т.5.2.).

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4.).

#### **4.3. Противопоказания**

Известна свръхчувствителност към нимезулид или към някое от помощните вещества.

Реакции на свръхчувствителност в анамнезата (напр. бронхоспазм, ринит, уртикария) свързани с ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Хепатотоксични реакции към нимезулид в анамнезата.  
Едновременна експозиция към други потенциално хепатотоксични вещества.

Алкохолизъм, пристрастеност към наркотични вещества.

Активна стомашна или дуоденална язва, анамнестични данни за повтарящи се улцерации или гастроинтестинално кървене в анамнезата, мозъчно-съдов кръвоизлив или друго активно кръвотечение или нарушения, свързани с кървене..

Тежко нарушение в коагулацията на кръвта.

Тежка сърдечна недостатъчност.

Тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане.

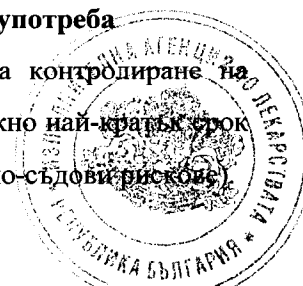
Пациенти с фебрилитет и/или грипоподобни симптоми.

Деца под 12 години.

Трети триместър от бременността и по време на кърмене (виж т. 4.6 и 5.3.).

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

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).



Лечението трябва да бъде прекъснато, ако няма видимо подобрение.

По време на лечение с Nimesulide 100 mg таблетки/гранули пациентите трябва да бъдат съветвани да се въздържат от употребата на други аналгетици. Не се препоръчва едновременна употреба с различни НСПВС., включително СОХ-2 селективни инхибитори.

Пациенти, получаващи нимезулид, които развият фебрилитет и/или грипоподобни симптоми, трябва да преустановят лечението.

#### Сърдечносъдов и цереброваскуларен ефект

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 нимезулид.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова 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 сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене)

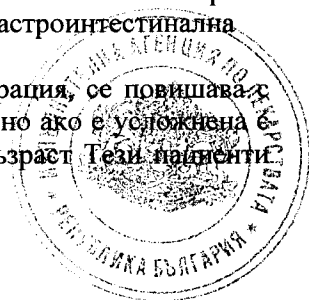
#### Чернодробни ефекти

Рядко са докладвани сериозни чернодробни реакции, свързани с нимезулид, включително много рядко – фатални такива (виж също т. 4.8.). Лечението трябва да бъде прекратено при пациенти, показващи признаци на чернодробно увреждане по време на лечението с нимезулид (като анорексия, гадене, повръщане, стомашни болки, умора, потъмняване на урината) или такива, при които резултатите от чернодробните тестове са извън нормалните граници. При тези пациенти не трябва повторно да се опитва прилагане на нимезулид. Докладвано е увреждане на черния дроб, в повечето случаи обратимо, дори след краткотрайно приложение на лекарственото вещество.

#### Гастроинтестинални ефекти

Възможно е да се появи гастроинтестинално кървене или улцерация/перфорация по време на лечението, с или без предупредителни симптоми или гастроинтестинални проблеми в миналото. Прилагането на нимезулид трябва да бъде прекратено при появата на гастроинтестинално кървене или улцерация. Нимезулид трябва да се прилага внимателно при пациенти с гастроинтестинални нарушения, включително пептична язва, гастроинтестинална хеморагия в анамнезата, улцерозен колит или болест на Crohn.

Рискът от стомашно чревно кървене, образуване на язва или перфорация, се повишава с увеличаване 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 лечение с възможно най-ниска доза нимезулид.



Комбинирана терапия с протективни средства (напр. мизопропростол и инхибитори на протонната помпа) трябва да се има предвид при тези пациенти, както и при пациенти, които се нуждаят от едновременно приложение на ниски дози аспирин или други лекарствени продукти, които повишават стомашно-чревния риск (виж т.4.5).

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които биха могли да повишат риска от улцерации или кървене, като например перорални антикоагуланти (варфарин), кортикостероиди, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромбоцитни агенти като аспирин (виж т.4.5).

При пациенти с бъбречни или сърдечни заболявания е необходимо внимание тъй като лечението с нимезулид може да предизвика влошаване на бъбречната функция. В този случай лечението трябва да се прекъсне (виж също т. 4.5.).

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към нежеланите реакции на НСПВС, включително гастроинтестинална хеморагия и перфорация, влошена бъбречна, сърдечна и чернодробна функции. Поради това се препоръчва съответно клинично наблюдение.

#### **Сериозни кожни реакции**

Във връзка с употребата на НСПВС рядко са съобщавани ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, като някои от тях могат да бъдат фатални (вижте раздел 4.8). Пациентите са подложени на най-висок риск за такива реакции в началото на курса на лечение: в повечето от случаите тези реакции се появяват през първия месец от лечението. Приемът на Кокстрал 100 mg таблетки трябва да се преустанови при първи признаци на обрив по кожата, мукозни лезии, или други симптоми на свръхчувствителност.

#### **Други ефекти**

Тъй като нимезулид може да повлияе тромбоцитната функция, той трябва да се използва с внимание при пациенти с хеморагична диатеза (виж също т. 4.3.). Обаче, нимезулид не е заместител на ацетилсалициловата киселина при кардиоваскуларна профилактика.

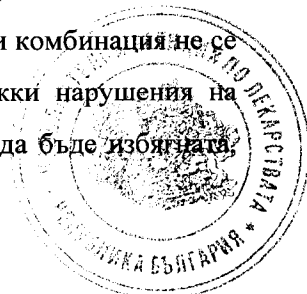
Употребата на нимезулид може да увреди фертилността при жените и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат проблеми със забременяването или провеждат изследвания за стерилност, трябва да се обсъди спиране на лечението с нимезулид (виж т. 4.6.).

Кокстрал съдържа лактоза монохидрат. Пациенти, които имат редки наследствени проблеми, свързани с галактозна непоносимост, недостиг на Lарр лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

НСПВС могат да усилят ефекта на антикоагулантите, като варфарин (вижте раздел 4.4) При пациенти, приемащи варфарин или други антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина се увеличава риска от кървене, когато се лекуват с нимезулид. Поради това тази комбинация не се препоръчва (виж също т. 4.4.) и е противопоказана при пациенти с тежки нарушения на коагулацията на кръвта (виж също т. 4.3.). Ако тази комбинация не може да бъде избягната, действието на антикоагуланта трябва да бъде следено внимателно.



Едновременната употреба на антитромбоцитни средства или SSRI повишават риска от гастроинтестинално кървене (вижте раздел 4.4).  
Употребата на кортикостероиди може да повиши риска от гастроинтестинално кървене и улцерация (вижте раздел 4.4).

#### Фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия с диуретици

При здрави субекти нимезулид понижава преходно ефекта на фуросемид върху екскрецията на натрий и в по-малка степен върху екскрецията на калий и намалява диуретичното му действие.

Едновременното прилагане на нимезулид и фуросемид предизвиква понижаване (около 20%) на AUC и нарастващо отделяне на фуросемид, без да се повлиява неговия бъбречен клирънс.

Едновременната употреба на нимезулид и фуросемид изисква внимание при чувствителни сърдечно- и бъбречноболни пациенти, както е описано в т. 4.4.

#### Фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени продукти

Нестероидните противовъзпалителни средства забавят клирънса на лития, в резултат се повишават плазмените нива и токсичността на лития. Ако нимезулид се предписва на пациенти, приемащи литий, нивата на лития трябва да се контролират внимателно.

Потенциални фармакокинетични взаимодействия с глибенкламид, теофилин, варфарин, дигоксин, циметидин и антиациди (такива като комбинация на алуминиев и магнезиев хидроокис) са наблюдавани *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

Нимезулид инхибира CYP2C9. Плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати за този ензим, могат да се повишат когато се прилагат едновременно с нимезулид.

Необходимо е внимание, ако нимезулид се прилага по-малко от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, защото серумното ниво на метотрексата може да се повиши и така да се повиши и токсичността му.

Инхибиторите на синтеза на простагландини, като нимезулид, могат да повишат нефротоксичността на циклоспорините поради тяхното влияние върху бъбречните простагландини.

#### Влияние на други лекарствени продукти върху нимезулид

*In vitro* изсле двания са показали изместване на нимезулид от местата на свързване от толбутамид, салицилова киселина и valproic acid. Независимо от възможното влияние върху плазмените нива, тези взаимодействия не са показали клинична значимост.

## 4.6. Бременност и кърмене



### Бременност

Употребата на нимезулид е противопоказана през третия триместър от бременността (виж т. 4.3.).

Подобно на другите НСПВС нимезулид не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (виж т. 4.4.).

Също както другите НСПВС, за които е известно, че инхибират синтеза на простагландини, нимезулид може да предизвика предварително затваряне на ductus arteriosus, пулмонална хипертензия, олигурия, олигохидрамнион и повишен риск от кървене, потискане на маточните контракции и периферен оток. Наблюдавани са изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при новородени от майки, които са приемали нимезулид в напреднала бременност.

Изследвания при зайци са показали атипична репродуктивна токсичност (виж т.5.3.) и няма достатъчно данни за използването на съдържащи нимезулид лекарствени продукти при бременни жени. Поради това потенциалният риск при хора е неизвестен и предписването на лекарственият продукт през първите два триместъра на бременността не се препоръчва.

### Кърмене

Не е известно дали нимезулид преминава в майчиното мляко. Нимезулид е противопоказан в периода на кърмене (виж т. 4.3. и 5.3.).

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

Няма изследвания на влиянието на нимезулид върху способността за шофиране и работа с машини. Но, пациенти, при които след приемане на нимезулид се наблюдават виене на свят, замаяност или сънливост трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

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

Въз основа на контролирани клинични изследвания (приблизително 7 800 пациенти) и пост маркетингови проучвания са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които могат да се класифицират в зависимост от честотата на тяхното проявяване, условно така: много чести (> 1/10), чести (> 1/100 < 1/10), нечести (> 1/1000 < 1/100), редки (> 1/10000 < 1/1000), много редки (< 1/10000), с неизвестна честота (от наличните данни не могат да бъдат оценени).

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	Тревожност*, нервност*, кошмари*
Нарушения на нервната система	Нечести	Замаяност*

	Много редки	Главоболие, сънливост, енцефалопатия (синдром на Рей)
Нарушения на очите	Редки	Замъглено зрение*
	Много редки	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Вертиго
Съдови нарушения	Нечести	Хипертензия*
	Редки	Хеморагия*, нестабилно кръвно налягане*, горещи вълни*
Сърдечни нарушения	Редки	Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея*
	Много редки	Астма, бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария*, гадене*, повръщане*
	Нечести	Констипация*, метеоризъм*, гастрит*
	Много редки	Коремна болка, диспепсия, стоматит, мелена, хематемезис, гастроинтестинално кървене, дуоденална язва и перфорация, стомашна язва и перфорация, язвен стоматит
Хепатобилиарни нарушения (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба)	Много редки	Хепатит, фулминантен хепатит (включително смъртни случаи), жълтеница, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Пруритус*, обрив*, повишено изпотяване*
	Редки	Еритема*, дерматит*
	Много редки	Уртикария, ангионевротичен едем, оток на лицето, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Дизурия*, хематурия*, задържане на урина*
	Много редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, интерстициален нефрит
Общи нарушения	Нечести	Оток*
	Редки	Неразположение*, слабост*
	Много редки	Хипотермия
Лабораторни изследвания	Чести	Повишаване на чернодробните ензими*

\* честотата е определена при клинични изследвания

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

Най-често срещаните нежелани реакции са гастроинтестинални по природа. Могат да се наблюдават дуоденална язва и перфорация или гастроинтестинално кървене, които понякога могат да са фатални, особено при пациенти в напреднала възраст (вижте раздел 4.4). При прием са докладвани следните нежелани реакции: гадене, повръщане, диария, метеоризъм, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемезис, язвен стоматит, обострен колит и болест на Крон (вижте раздел 4.4). По-рядко се наблюдава гастрит. Във връзка с приема на НСПВС са докладвани едем, хипертония и сърдечна недостатъчност. Клиничните изпитвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително лечение) могат да се свържат с повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте раздел 4.4).

#### 4.9. Предозиране



Симптомите при остро предозиране на НСПВС обикновено са ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастриума, които в повечето случаи са обратими. Възможна е появата на гастроинтестинално кървене. Рядко е възможна появата на хипертензия, остра бъбречна недостатъчност, потискане на дишането и кома. Анафилактоидни реакции са докладвани при приемане на терапевтични дози НСПВС и е възможно да се проявят при предозиране.

В случай на предозиране на НСПВС на пациентите трябва да приложи симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфичен антидот. Няма данни относно отделянето на нимезулид чрез хемодиализа, но предвид високата степен на свързване с плазмените протеини (до 97,5%), малко вероятно е диализата да е ефективна при предозиране. Повръщане и/или активен въглен (60 до 100g при възрастни) и/или осмотично почистване могат да се приложат до 4 часа след предозирането или след появата на симптомите. Принудителна диуреза, алкализирание на урината, хемодиализа или хемоперфузия вероятно няма да помогнат поради високата степен на свързване с протеините. Трябва да се следят функциите на бъбреците и черния дроб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

#### Фармакотерапевтична група:

Нестероидно противовъзпалително средство с аналгетични и антипиретични свойства.

#### АТС код: M01AX17

#### Механизъм на действие:

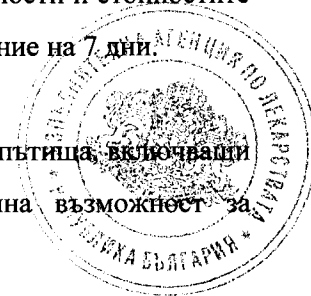
Нимезулид е нестероидно противовъзпалително средство с аналгетични и антипиретични свойства, което действа като инхибитор на простагландиновия синтез на ензима цикло-оксигеназа.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Нимезулид се абсорбира добре след перорален прием. След прилагане на единична доза от 100 mg при възрастни достига максимална плазмена концентрация от 3-4 mg/l сред 2-3 часа. AUC е 20-35 mg/h. Няма статистически значими различия между тези стойности и стойностите получени след прилагане на 100 mg нимезулид два пъти дневно в продължение на 7 дни.

До 97,5% се свързва с плазмените протеини.

Нимезулид се метаболизира главно в черния дроб, следвайки различни пътища, включващи цитохром P450 (CYP) 2C9 изоензими. Затова съществува потенциална възможност за





взаимодействие с други, едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C9 (виж т. 4.5.). Главният метаболит е пара-хидрокси дериват, който също е фармакологично активен. Времето преди появата на този метаболит в кръвообращението е кратко (около 0,8 часа), но неговата константа на образуване не е висока и е значително по-ниска от абсорбционната константа на нимезулид. Хидроксинимезулид е единственият метаболит открит в плазмата и той е почти напълно свързан.  $T_{1/2}$  е между 3,2 и 6 часа.

Нимезулид се отделя главно с урината (приблизително 50% от приетата доза). Само 1-3% се отделят в непроменен вид. Хидроксинимезулид, основният метаболит, е открит само като глюкуронат. Приблизително 29% от приетата доза се отделят след метаболизиране чрез фекалиите.

При пациенти в напреднала възраст кинетичният профил на нимезулид не се променя след ударно и многократно приложение.

В условията на остри експериментални проучвания, проведени на пациенти с леки до умерени увреждания на бъбречните функции (креатининов клирънс 30-80 ml/min), не са установени по-високи максимални плазмени нива на нимезулид и неговия основен метаболит отколкото при здрави доброволци. AUC и  $t_{1/2\beta}$  са 50% по-високи, но винаги са в границите на кинетичните стойности, получени с нимезулид при здрави доброволци. Многократното прилагане не води до натрупване.

Нимезулид е противопоказан при пациенти с чернодробни увреждания (виж т.4.3.)

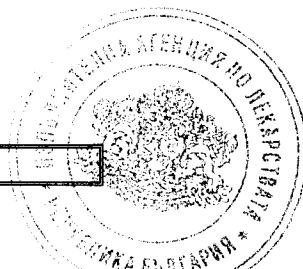
### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, получени при стандартни проучвания на фармакологична безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност и канцерогенен потенциал показват отсъствие на риск за хората. Токсикологичните изследвания при многократен прием на нимезулид показват гастроинтестинална, ренална и хепато-токсичност. Токсикологични изследвания, в дози нетоксични за майката, върху репродуктивността на зайци са показали ембриотоксични и тератогенни въздействия (скелетни малформации, дилатация на церебралните вентрикули), докато при плъхове такива не са наблюдавани. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност в потомството в ранния постнатален период и нимезулид има неблагоприятно влияние върху фертилността.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество
------------------	------------



Лактоза монохидрат	158.70 mg
Целулоза, микрокристална	100.00 mg
Натриев нишестен гликолат (тип А)	35.00 mg
Хидроксипропилцелулоза	0.80 mg
Натриев докузат	1.50 mg
Магнезиев стеарат	4.00 mg

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

#### 6.3. Срок на годност

3 години

#### 6.4. Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

#### 6.5. Данни за опаковката

6, 10 или 30 таблетки – блистер от бяло, непрозрачно PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.

100 таблетки – бяла, непрозрачена бутилка от HDPE, бяла, непрозрачена капачка на винт от PE с безцветна осигурителна гривна от PE, информация за пациента, картонена кутия.

100 таблетки – кафява стъклена бутилка, бяла, непрозрачена капачка на винт от PE с безцветна осигурителна гривна от PE, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

6, 10, 30 или 100 таблетки

#### 6.6. Препоръки при употреба

За перорална употреба.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,

U kabelovny 130,

102 37 Prague 10

Чешка република

#### 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060016

#### 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17. 01. 2006 г.

#### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2011

