

Certificat de înregistrare al medicamentului nr. 20108 din 31.12.2013
Anexa 1

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
INSTRUCȚIUNE PENTRU ADMINISTRARE

NIMESULID

comprimate

DENUMIREA COMERCIALĂ

Nimesulid

DCI-ul substanței active

Nimesulidum

COMPOZIȚIA

1 comprimat conține:

substanța activă: nimesulid – 100 mg.

excipienți: siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, crosповidonă, Lu-dipress® (lactoză, polividonă, crosповidonă).

FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

DESCRIEREA MEDICAMENTULUI

Comprimate rotunde, neacoperite, biconvexe, cu aspect uniform, de culoare galben-deschisă, cu structura compactă și omogenă, inscripționate cu „BP” pe o parte a comprimatului.

GRUPA FARMACOTERAPEUTICĂ ȘI CODUL ATC

Antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, M01AX17

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Proprietăți farmacodinamice

Nimesulid este un remediu antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și antipiretice. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția ciclooxigenazei-2 și blocarea sintezei prostaglandinelor în focarul de inflamație.

Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală nimesulid se absoarbe rapid, realizând concentrații plasmatice maxime de 3-4 mg/l după 2-3 ore de la administrarea unei doze de 100 mg la adulți (AUC – 20-35 mg·h/l). După 7 zile de administrare în doză de 100 mg de 2 ori pe zi nu au fost semnalate modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici.

Fixarea de proteinele plasmatice constituie 97,5%. Nimesulid este metabolizat hepatic, inclusiv cu participarea izoenzimelor citocromului P450 CYP2C9, fapt care se va lua în considerație la administrarea concomitentă a altor produse medicamentoase metabolizate de către CYP 2C9 (a se vedea compartimentul. *Interacțiuni cu alte medicamente*). Metabolitul său principal, parahidroxinimesulid, posedă de asemenea acțiune farmacologică și poate fi identificat în plasma sanguină deja după un timp scurt (0,8 ore); se supune metabolizării prin glucuronoconjugare. Timpul de înjumătățire constituie 3,2-6 ore. Excreția nimesulidului se efectuează în majoritate prin urină (circa 50% din doza administrată). Doar 1-3% se elimină sub formă nemodificată. Circa 29% din doza administrată se elimină prin scaun sub formă de metaboliți. Studiile efectuate la pacienții vârstnici cu administrare unică sau repetată de nimesulid nu au demonstrat modificarea parametrilor farmacocinetici la această categorie de pacienți.

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min) nu au fost semnalate concentrații plasmatice maxime crescute ale nimesulidului și ale metabolitului său principal. AUC și timpul de înjumătățire erau majorați cu 50%, deși în limitele valorilor observate la persoanele sănătoase. Administrarea repetată de nimesulid nu a condus la cumularrea preparatului. La pacienții cu funcția hepatică afectată nimesulid este contraindicat.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul durerii acute.

Tratamentul simptomatic al durerii în osteoartrită (artroze).

Dismenoree primară.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Adulți: se administrează câte 100 mg de 2 ori pe zi, după mese. Doza maximă de nimesulid va constitui 200 mg/zi divizată în 2 prize, durata curei de tratament fiind cât mai scurtă (7-10 zile).

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

La copiii cu vârsta sub 12 ani administrarea de nimesulid este contraindicată.

Adolescenți: deoarece parametrii farmacocinetici sunt identici cu cei caracteristici pentru adulți, nu este necesară ajustarea dozei de nimesulid la această categorie de pacienți.

Pacienți cu insuficiență renală:

În caz de insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei preparatului. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) administrarea produselor medicamentoase ce conțin nimesulid este contraindicată.

La pacienții cu insuficiență hepatică produsele medicamentoase ce conțin nimesulid sunt contraindicate.

REAȚII ADVERSE

Conform rezultatelor studiilor clinice controlate (care au inclus circa 7800 pacienți) și experienței postmarketing, au fost semnalate următoarele reacții adverse care sunt clasificate conform convenției MedDRA: foarte frecvente(≥1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin fecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000) și foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfactice: rar – anemie, eozinofilie; foarte rar – trombocitopenie, pancitopenie, purpură.

Tulburări ale sistemului imunitar: rar – reacții de hipersensibilitate; foarte rar - anafilaxie.

Tulburări metabolice și de nutriție: rare – hiperkaliemie.

Tulburări psihice: mai puțin frecvente – confuzie mintală; rar – anxietate, nervozitate, coșmaruri nocturne; foarte rare – cefalee, fatigabilitate, encefalopatie (sindromul Reye).

Tulburări ale sistemului nervos: foarte rare- vertij.

Tulburări oculare: rare – vedere încețoșată; foarte rar – dereglări ale vederii.

Tulburări cardiace: rare - tahicardie.

Tulburări vasculare: mai puțin frecvente – hipertensiune; rare- hemoragii, scăderea tensiunii arteriale, bufeuri de căldură.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: mai puțin frecvente: dispnee; foarte rare – astm, bronhospasm.

Tulburări gastrointestinale: frecvente – diaree, greață, vomă; neobișnuite – constipații, meteorism, gastrită; foarte rare – dureri abdominale, dispepsie, stomatită, scaun cu sânge, hemoragii gastrointestinale, ulcer gastric sau duodenal cu perforație.

Tulburări hepatobiliare: foarte rare – hepatită, hepatită fulminantă (incluând cazuri letale), icter, colestază.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: mai puțin frecvente – prurit și erupții cutanate, hiperhidroză; rare – eritem, dermatită; foarte rare – urticarie, edem Quincke, eritem exudativ polimorf, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell.

Tulburări renale și ale căilor urinare: rar – disurie, hematurie; foarte rar – insuficiență renală, oligurie, nefrită interstițială.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: mai puțin frecvente – edeme; rare – slăbiciuni; foarte rare – hipotermie.

Investigații diagnostice: frecvente – creșterea activității enzimelor hepatice.

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate cunoscută la nimesulid sau la alte componente ale preparatului; hipersensibilitate (bronhospasm, rinită, urticarie) la acidul acetilsalicilic sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene.
- Reacții hepatotoxice la nimesulid în antecedente.
- Ulcer gastric sau duodenal activ; ulcer sau hemoragii gastrointestinale recidivante; hemoragii cerebrovasculare sau alte hemoragii.
- Dereglări severe de coagulare a sângelui.
- Insuficiență cardiacă severă.
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență hepatică.
- Copii cu vârsta sub 12 ani.
- Trimestrul III de sarcină și perioada de alăptare.

SUPRADOZAJ

În caz de supradozare acută cu AINS, de regulă, se semnalează letargie, somnolență, greață, vomă, dureri în epigastru. Aceste simptome de obicei dispar la efectuarea terapiei suportive. Se pot dezvolta hemoragii gastrointestinale. Rareori au fost semnalate hipertensiune, insuficiență renală acută, suprimarea respirației, comă. Reacțiile anafilactice semnalate la administrarea de AINS în doze terapeutice se pot dezvolta de asemenea în caz de supradozare.

În caz de supradozare cu AINS se va efectua terapie simptomatică și suportivă. Antidot specific nu se cunoaște. Nu există date referitoare la eliminarea nimesulidului prin hemodializă. Din cauza fixării înalte de proteinele plasmatice (până la 97,5%), hemodializa nu este eficientă în caz de supradozare. În primele 4 ore după supradozare se recomandă inducerea vomei, administrarea de cărbune activat (60-100 g la adulți) și/sau laxative osmotice. Diureza forțată, alcalinizarea urinei, hemodializa și hemoperfuzia nu sunt eficiente din cauza fixării înalte de proteinele plasmatice. Este necesară monitorizarea funcției hepatice și renale.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE DE UTILIZARE

Riscul de dezvoltare a reacțiilor nedorite la preparatele medicamentoase ce conțin nimesulid poate fi micșorat prin administrarea acestora o perioadă cât mai scurtă de timp. În caz de ineficiență tratamentul cu nimesulid va fi sistat.

Rareori au fost comunicate cazuri de afecțiuni hepatice severe, uneori cu sfârșit letal. În caz de apariție a simptomelor care pot indica o afectare hepatică (anorexie, greață, vomă, dureri abdominale, fatigabilitate, urină întunecată), sau în caz de dereglare a testelor funcționale hepatice administrarea nimesulidului sau medicamentelor ce conțin nimesulid va fi suspendată. La asemenea pacienți preparatele medicamentoase ce conțin nimesulid sunt contraindicate pe viitor. La administrarea nimesulidului de scurtă durată afecțiunile hepatice sunt în majoritatea cazurilor reversibile. Este necesar de evitat administrarea concomitentă a alcoolului și substanțelor

hepatotoxice din cauza creșterii riscului de hepatotoxicitate.

Pacienții vor fi avertizați să nu administreze analgezice concomitent cu preparate ce conțin nimesulid. De asemenea nu se recomandă asocierea cu alte AINS.

Hemoragiile sau ulcerăriile/perforațiile gastrointestinale pot surveni fără simptome preventive sau anamneză pozitivă. În caz de dezvoltare a hemoragiilor sau ulcerăriilor gastrointestinale este necesar de oprit administrarea nimesulidului. La pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale, ulcer, hemoragii, colită ulceroasă sau boala Crohn administrarea nimesulidului se va efectua cu precauție.

La pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă este necesară prudență, deoarece administrarea de nimesulid poate conduce la agravarea funcției renale. În asemenea cazuri tratamentul cu nimesulid va fi suspendat.

La pacienții vârstnici există un risc crescut de dezvoltare a reacțiilor adverse pe parcursul tratamentului cu AINS, așa ca hemoragii sau perforații gastrointestinale, dereglarea funcției renale și hepatice, insuficiență cardiacă, prin urmare este necesară supravegherea minuțioasă a acestor pacienți. Nimesulid inhibă funcția plachetară și se va administra cu prudență la pacienți cu diateză hemoragică; cu toate acestea nimesulid nu poate fi considerat ca substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia cardiovasculară. Febra cauzată de o infecție bacteriană poate fi mascată prin administrarea de AINS.

Nimesulidul poate conduce la dereglarea fertilității, prin urmare nu se recomandă administrarea la femei care planifică sarcina.

Conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Administrarea în timpul sarcinii și perioada de alăptare

Administrarea medicamentelor ce conțin nimesulid este contraindicată în trimestrul III de sarcină. Ca și alte AINS, preparatele medicamentoase ce conțin nimesulid nu se recomandă femeilor care planifică sarcina.

Precum și alte AINS care inhibă sinteza prostaglandinelor, nimesulid poate conduce la închiderea prematură a canalului arterial, hipertensiune pulmonară, oligurie, oligoamnion, risc crescut de hemoragii, atonie uterină, edeme periferice. Au fost comunicate cazuri de insuficiență renală la copiii nou-născuți, mamele cărora au administrat nimesulid în ultimul trimestru de sarcină.

Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate reproductivă atipică. Studii clinice adecvate la femeile gravide nu au fost efectuate.

Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Prin urmare, nu se recomandă administrarea preparatelor medicamentoase ce conțin nimesulid în trimestrele I și II de sarcină.

Nu se cunoaște dacă nimesulid trece în laptele matern. Produsele medicamentoase ce conțin nimesulid sunt contraindicate în perioada de alăptare.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Până în prezent nu au fost efectuate studii clinice pentru determinarea influenței nimesulidului asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a manevra utilaje. În caz de apariție a vertijului, fatigabilității după administrarea preparatelor ce conțin nimesulid pacienții vor fi avertizați să evite conducerea autovehiculelor sau manevrarea utilajelor.

Date preclinice de siguranță

Datele preclinice obținute în cadrul studiilor farmacologice de siguranță, toxicitate, genotoxicitate, carcinogenitate nu au demonstrat prezența unui risc deosebit pentru om. Studiile de toxicitate la administrare repetată au demonstrat toxicitatea gastrointestinală, renală și hepatică a nimesulidului. Studiile de toxicitate reproductivă efectuate la animale cu administrare sistemică de nimesulid (în doze netoxice pentru femele) au demonstrat efecte teratogene și embriotoxice (anomalii de dezvoltare a scheletului, dilatarea ventriculelor cerebrale) la iepuri, dar nu și la șobolani. La șobolani s-a observat o rată crescută a mortalității în perioada postnatală precoce și efecte negative asupra fertilității.

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE, ALTE TIPURI DE INTERACȚIUNI

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea concomitentă a preparatelor medicamentoase care conțin nimesulid cu warfarină, alte anticoagulante sau acid acetilsalicilic crește riscul complicațiilor hemoragice și prin urmare nu este recomandată, iar la pacienții cu dereglări severe de coagulare a sângelui este contraindicată. La necesitatea administrării concomitente a acestor medicamente este necesară supravegherea riguroasă a pacientului.

Interacțiuni farmacodinamice/farmacocinetice cu diuretice

La persoanele sănătoase nimesulid poate inhiba acțiunea furosemidului asupra excreției sodiului și în măsură mai mică – a potasiului, ceea ce conduce la reducerea AUC cu 20% și excreția cumulativă a furosemidului fără dereglarea clearance-ului renal. Este necesară prudență la administrarea concomitentă de furosemid și nimesulid la pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă (a se vedea comp. Atenționări și precauții speciale de utilizare).

Interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente

Antiinflamatoarele nesteroidiene scad clearance-ul litiului și conduc la creșterea concentrațiilor plasmatice și a toxicității acestuia. La necesitatea administrării nimesulidului la pacienții tratați cu preparatele litiului este necesară monitorizarea minuțioasă a concentrațiilor plasmatice ale acestuia.

Studiile *in vivo* de administrare concomitentă de glibenclamid, teofilină, warfarină, digoxină, cimetidină și antiacide (ex., preparate combinate cu hidroxid de aluminiu și magneziu) nu au demonstrat interacțiuni farmacocinetice clinic relevante.

Nimesulid inhibă enzima CYP2C9, prin urmare la administrare concomitentă poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor medicamentoase metabolizate de către această enzimă.

Sunt necesare precauții la administrarea de nimesulid cu mai puțin de 24 ore înainte sau după administrarea metotrexatului, deoarece nimesulid poate crește concentrațiile plasmatice și toxicitatea acestuia.

Inhibiția sintezei de prostaglandine produsă de nimesulid poate conduce la creșterea nefrotoxicității ciclosporinei.

Influența altor medicamente asupra nimesulidului:

Studiile *in vitro* au demonstrat, în pofida posibilei influențe asupra concentrațiilor plasmatice, deplasare nerelevantă clinic a nimesulidului de pe proteinele plasmatice de către tolbutamid, acid salicilic și acid valproic.

PREZENTARE ȘI AMBALAJ

Comprimate 100 mg, câte 10 comprimate în blister. Câte 3 sau 10 blistere împreună cu instrucțiunea pentru administrare în cutie de carton.

PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C .

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor!

TERMEN DE VALABILITATE

3 ani.

A nu se utiliza după data de expirare indicată pe ambalaj.

STATUTUL LEGAL

Cu prescripție medicală.

DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI

Aprilie 2013.

DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

SC Balkan Pharmaceuticals SRL, str. N. Grădescu 4, mun. Chișinău, Republica Moldova

NUMELE ȘI ADRESA PRODUCĂTORULUI

SC Balkan Pharmaceuticals SRL, str. N. Grădescu 4, mun. Chișinău, Republica Moldova

La apariția oricărei reacții adverse informați secția

de farmacovigilență a Agenției Medicamentului

și Dispozitivelor Medicale (tel.: 0 22 88 43 38)