

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MESULID - οδηγίες από το THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mesulid® 100mg Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100mg νιμεσουλίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκά έως υποκίτρινα στρογγυλά δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του οξέος πόνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρωτοπαθής δυσμηνόρροια.

Η νιμεσουλίδη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Η απόφαση της συνταγογράφησης νιμεσουλίδης θα πρέπει να βασίζεται σε μία αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων του κάθε ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Το Mesulid 100mg Δισκία θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μικρότερη δυνατή περίοδο, όπως απαιτείται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυνατό να ελαχιστοποιηθούν με χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο ώστε να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη διάρκεια για έναν κύκλο θεραπείας με νιμεσουλίδη είναι 15 ημέρες.

Ενήλικες:

Ένα δισκίο των 100mg δύο φορές την ημέρα.

Ηλικιωμένοι:

Στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν υπάρχει ανάγκη μείωσης της ημερήσιας δοσολογίας (δείτε παράγραφο 5.2).

Παιδιά (<12 ετών):

Το Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (δείτε επίσης παράγραφο 4.3).

Έφηβοι (από 12 έως 18 ετών):

Με βάση το φαρμακοκινητικό προφίλ στους ενήλικες και τα χαρακτηριστικά φαρμακοδυναμικής της νιμεσουλίδης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανεπαρκής νεφρική λειτουργία:

Με βάση τη φαρμακοκινητική, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 80 ml/λεπτό), ενώ το Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυνται σε περίπτωση βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό) (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Mesulid 100mg Δισκία συστήνεται να λαμβάνεται μετά το γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, ρινίτιδα, κνίδωση, ρινικοί πολύποδες) στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.
- Ιστορικό ηπατοτοξικών αντιδράσεων στη νιμεσουλίδη.
- Ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες δυνητικά ηπατοτοξικές ουσίες.
- Αλκοολισμός, κατάχρηση ουσιών.
- Ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους / αιμορραγία (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας)
- Αγγειοεγκεφαλική αιμορραγία ή άλλη ενεργός αιμορραγία ή αιμορραγικές διαταραχές.
- Βαριές διαταραχές της πήξης του αίματος.
- Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.
- Βαριά νεφρική ανεπάρκεια.
- Ηπατική ανεπάρκεια.
- Ασθενείς με πυρετό και/ή γριπώδη συμπτωματολογία.
- Παιδιά κάτω των 12 ετών.
- Το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (δείτε παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία ταυτόχρονα με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφευχθεί. Επιπρόσθετα, θα πρέπει στους ασθενείς να δίνεται η συμβουλή να απέχουν από ταυτόχρονη χρήση άλλων αναλγητικών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μειωθούν με τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο ώστε να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα (δείτε παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν παρατηρείται κάποιο όφελος.

Ηπατικές επιδράσεις

Σπάνια το Mesulid 100mg Δισκία έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων πολύ σπάνιων θανατηφόρων περιπτώσεων (δείτε επίσης παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της θεραπείας

με Mesulid 100mg Δισκία (π.χ. ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, αίσθημα κοπώσεως, σκούρα ούρα) ή ασθενείς που αναπτύσσουν παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να επανεκτίθενται στη νιμεσουλίδη. Ηπατική βλάβη, στις περισσότερες περιπτώσεις αναστρέψιμη, έχει αναφερθεί και μετά από σύντομη έκθεση στο φάρμακο.

Ασθενείς που λαμβάνουν νιμεσουλίδη και εμφανίζουν πυρετό και/ή γριπώδη συμπτωματολογία θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή.

Γαστρεντερικές επιδράσεις

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος και διάτρηση: γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ, σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της αγωγής, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος σε αυξημένες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονταν από αιμορραγία ή διάτρηση (δείτε παράγραφο 4.3) και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν την αγωγή με τη μικρότερη δυνατή διαθέσιμη δόση. Θεραπεία συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλα φάρμακα με πιθανότητα αύξησης του γαστρεντερικού κινδύνου (δείτε παρακάτω και παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ειδικά οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα γαστρεντερικά συμπτώματα (ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία), ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της αγωγής.

Γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος/ διάτρηση μπορεί να εμφανισθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών συμβαμάτων. Εάν εμφανισθεί γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος, η νιμεσουλίδη πρέπει να διακοπεί. Η νιμεσουλίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γαστρεντερικές διαταραχές, περιλαμβανομένου ιστορικού πεπτικού έλκους, ιστορικού γαστρεντερικής αιμορραγίας, ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοτεπαιλιακοί παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (δείτε παράγραφο 4.5).

Εάν συμβεί γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος σε ασθενείς που λαμβάνουν Mesulid 100mg Δισκία, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να δίνονται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ασθενειών του γαστρεντερικού (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn), διότι η κατάσταση τους μπορεί να επιδεινωθεί (δείτε παράγραφο 4.8 – ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ηλικιωμένοι: οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθυμητών ενεργειών στα ΜΣΑΦ, ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να είναι θανατηφόρος (δείτε παράγραφο 4.2). Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτούνται κατάλληλη παρακολούθηση και συμβουλή για ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο διάστημα θεραπείας) μπορεί να συσχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να αποκλείσουν τέτοιο κίνδυνο για το Mesulid.

Το Mesulid θα πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική εξέταση σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο. Παρόμοια αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Καθώς η νιμεσουλίδη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση (δείτε επίσης παράγραφο 4.3). Ωστόσο, το Mesulid 100mg Δισκία δεν είναι υποκατάστατο του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για καρδιαγγειακή προφύλαξη.

Νεφρικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, απαιτείται προσοχή καθώς η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία μπορεί να προκαλέσει απορύθμιση της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση απορύθμισης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (δείτε επίσης παράγραφο 4.5).

Δερματικές επιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από αυτές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (δείτε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς εμφανίζονται να είναι σε υψηλότερο κίνδυνο αυτών των αντιδράσεων στα αρχικά στάδια της θεραπείας και στην πλειονότητα των περιπτώσεων η έναρξη της αντίδρασης συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Το Mesulid 100mg Δισκία θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, αλλοιώσεων των βλεννογόνων ή άλλων σημείων υπερευαισθησίας.

Με τη νιμεσουλίδη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντοπισμένου φαρμακευτικού εξανθήματος (ΕΦΕ). Η χορήγηση νιμεσουλίδης δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε ασθενείς με ιστορικό ΕΦΕ σχετιζόμενου με τη νιμεσουλίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στη γονιμότητα

Η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που επιχειρούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες να συλλάβουν ή υπόκεινται σε έλεγχο για στειρότητα, διακοπή του Mesulid 100mg Δισκία, θα πρέπει να εξετάζεται (δείτε παράγραφο 4.6).

Το Mesulid 100mg Δισκία περιέχει λακτόζη, ως εκ τούτου ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):

Η συνδυασμένη χρήση του Mesulid (βλέπε παράγραφο 4.4) και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις (≥ 1 g ως απλή δόση ή ≥ 3 g ως συνολική ημερήσια δόση) δεν συνιστάται.

Κορτικοστεροειδή:

Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά:

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη, (δείτε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή παρόμοιους αντιπηκτικούς παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, όταν λαμβάνουν αγωγή με Mesulid 100mg Δισκία. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (δείτε επίσης παράγραφο 4.4) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της πήξης του αίματος (δείτε επίσης παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η αντιπηκτική δραστηριότητα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Αντ αιμοπεταλιακοί παράγοντες εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs):
Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Διουρητικά, Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) και ανταγωνιστές της Αγγιοτενσίνης II (ΑΙΑ):

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένα άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), η ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ και αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εξέλιξη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία κανονικά είναι αντιστρεπτή.

Η εμφάνιση αυτών των αλληλεπιδράσεων θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν σε ασθενείς που θα πρέπει να πάρουν Mesulid 100mg Δισκία ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΙΑ. Συνεπώς, η χορήγηση των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να γίνει με προσοχή, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της χορήγησης της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά μετά το πέρας της.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: επίδραση της νιμεσουλίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Φουροσεμίδα:

Σε υγιή άτομα, η νιμεσουλίδη παροδικά μειώνει την επίδραση της φουροσεμίδης στην αποβολή νατρίου και, σε μικρότερο βαθμό, στην αποβολή καλίου και μειώνει τη διουρητική ανταπόκριση. Η συγχρόνηση νιμεσουλίδης και φουροσεμίδης έχει ως αποτέλεσμα μια μείωση (κατά περίπου 20%) της AUC και της αθροιστικής αποβολής της φουροσεμίδης, χωρίς να επηρεάζει τη νεφρική κάθαρση. Η ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης και του Mesulid 100mg Δισκία απαιτεί προσοχή σε ευαίσθητους νεφροπαθείς ή καρδιοπαθείς ασθενείς, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Λίθιο:

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχει αναφερθεί ότι μειώνουν την κάθαρση του λιθίου, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα πλάσματος και τοξικότητα στο λίθιο. Εάν το Mesulid 100mg Δισκία συνταγογραφηθεί σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με λίθιο, τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Πιθανές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με γλυβενκλαμίδα, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, διγοξίνη, σιμετιδίνη και ένα αντιόξινο σκεύασμα (δηλαδή συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου) μελετήθηκαν επίσης in vivo. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Η νιμεσουλίδη αναστέλλει το CYP2C9. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξηθούν όταν το Mesulid 100mg Δισκία χρησιμοποιείται ταυτόχρονα.

Προσοχή απαιτείται εάν η νιμεσουλίδη χρησιμοποιηθεί λιγότερο από 24 ώρες πριν ή μετά από θεραπεία με μεθοτρεξάτη διότι τα επίπεδα ορού της μεθοτρεξάτης μπορεί να αυξηθούν και ως εκ τούτου η τοξικότητα αυτού του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί.

Λόγω της επίδρασης τους στις νεφρικές προσταγλανδίνες, οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών όπως η νιμεσουλίδη μπορεί να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα των κεφαλοσπορινών.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Επίδρασεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της νιμεσουλίδης

Μελέτες in vitro έχουν δείξει παρεκτόπιση της νιμεσουλίδης από θέσεις σύνδεσης από την τολβουταμίδη, το σαλικυλικό οξύ και το βαλπροϊκό οξύ.

Εν τούτοις, παρά την πιθανή επίδραση στα επίπεδα πλάσματος, αυτές οι αλληλεπιδράσεις δεν αποδείχθηκε να είναι αξιοσημείωτες κλινικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και Γονιμότητα:

Η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυται το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (δείτε παράγραφο 4.3).

Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, το Mesulid 100mg Δισκία δεν συνιστάται σε γυναίκες που επιχειρούν να συλλάβουν (δείτε παράγραφο 4.4).

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη κύηση και/ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσμορφίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών στο πρώτο στάδιο της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιακής δυσμορφίας ήταν αυξημένος κατά λιγότερο από 1 % έως περίπου 1.5 %. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε πειραματόζωα, χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει δείχθει να προκαλεί αύξηση στην απώλεια προ και μετά της εμφύτευσης και στην εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, αυξημένη επίπτωση διαφόρων δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης.

Μελέτες σε κουνέλια έχουν δείξει άτυπη αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε παράγραφο 5.3) και δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία από τη χρήση του Mesulid 100mg Δισκία σε έγκυες γυναίκες.

Από την 20^η εβδομάδα της κύησης και μετά, η χρήση του Mesulid 100mg Δισκία μπορεί να προκαλέσει ολιγοάμνιο, ως αποτέλεσμα της εμβρυϊκής νεφρικής δυσλειτουργίας. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή. Επιπλέον, έχουν υπάρξει αναφορές στένωσης του αρτηριακού πόρου μετά από θεραπεία κατά το δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες από τις οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, το Mesulid 100mg Δισκία δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο.

Εάν το Mesulid 100mg Δισκία χρησιμοποιείται από γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν, ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν μικρότερη.

Η προγεννητική παρακολούθηση για ολιγοάμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μετά από έκθεση στο Mesulid 100mg Δισκία για αρκετές ημέρες από την 20^η

εβδομάδα κύησης και μετά. Το Mesulid 100mg Δισκία θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί ολιγοάμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

- Το έμβρυο σε:
 - καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρώιμη στένωση/σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
 - νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραπάνω), η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοάμνιο
- Τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης σε:
 - πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας και μια αντιαμοπεταλιακή επίδραση η οποία μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
 - αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.
 -

Συνεπώς, το Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Θηλασμός:

Δεν είναι γνωστό εάν η νιμεσουλίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Mesulid 100mg Δισκία αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Mesulid 100mg Δισκία στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία μετά τη λήψη του Mesulid 100mg Δισκία πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενική περιγραφή

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) μπορεί να σχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (δείτε παράγραφο 4.4).

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε σχέση με την αγωγή με ΜΣΑΦ. Πολύ σπάνια περιστατικά δερματικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης έχουν επίσης αναφερθεί.

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως. Πεπτικά έλκη, διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μερικές φορές θανατηφόρος, ειδικά σε ηλικιωμένους μπορεί να εμφανιστούν (δείτε παράγραφο 4.4). Ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση κολίτιδας και νόσος του Crohn (δείτε παράγραφο 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση) έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση. Λιγότερο συχνά έχει αναφερθεί γαστρίτιδα.

β) Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε στοιχεία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (περίπου 7.800 ασθενείς) και τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

με την αναφερόμενη συχνότητα να ταξινομείται ως: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναιμία* Ηωσινοφιλία*
	Πολύ σπάνιες	Θρομβοκυτταροπενία Πανκυτταροπενία Πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία*
	Πολύ σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	Υπερκαλιαιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Άγχος* Νευρική κατάσταση* Εφιάλτες*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Ζάλη*
	Πολύ σπάνιες	Κεφαλαγία Υπνηλία Εγκεφαλοπάθεια (σύνδρομο Reye)
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Θόλωση οράσεως*
	Πολύ σπάνιες	Οπτικές διαταραχές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Πολύ σπάνιες	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Ταχυκαρδία*
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπέρταση*
	Σπάνιες	Αιμορραγία* Διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης* Εξάνψεις*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος	Όχι συχνές	Δύσπνοια*
	Πολύ σπάνιες	Άσθμα Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια* Ναυτία* Έμετος*
	Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα* Τυμπανισμός* Γαστρεντερική αιμορραγία Δωδεκαδακτυλικό έλκος και διάτρηση Γαστρικό έλκος και διάτρηση
	Πολύ σπάνιες	Γαστρίτιδα* Κοιλιακό άλγος Δυσπενία Στοματίτιδα Μέλαινα κένωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων (δείτε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)	Συχνές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων*
	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων) Ήκτερος

		Χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνησμός* Εξάνθημα* Αυξημένη εφίδρωση*
	Σπάνιες	Ερύθημα* Δερματίτιδα*
	Πολύ σπάνιες	Κνίδωση Αγγειονευρωτικό οίδημα Οίδημα προσώπου Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
	Μη γνωστές	Εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Δυσουρία* Αιματουρία*
	Πολύ σπάνιες	Επίσχεση ούρων* Νεφρική ανεπάρκεια Ολιγουρία Διάμεση νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οίδημα*
	Σπάνιες	Κακουχία* Εξασθένηση*
	Πολύ σπάνιες	Υποθερμία

* συχνότητα βασισμένη σε κλινικές μελέτες

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα από οξεία υπερδοσολογία σε ΜΣΑΦ περιορίζονται συνήθως σε λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και επιγαστρικό πόνο, τα οποία είναι γενικά αναστρέψιμα με υποστηρικτική θεραπεία. Γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να εμφανισθεί. Υπέρταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή και κόμα μπορεί να εμφανισθούν, αλλά είναι σπάνια. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με λήψη θεραπευτικών δόσεων ΜΣΑΦ, και μπορεί να εμφανισθούν μετά από υπερδοσολογία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία μετά από υπερδοσολογία ΜΣΑΦ. Δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά την απομάκρυνση της νιμεσουλίδης μέσω αιμοκάθαρσης, αλλά με βάση τον υψηλό βαθμό σύνδεσης της (έως και 97,5%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι χρήσιμη σε υπερδοσολογία. Η πρόκληση εμετού και/ ή ο ενεργός άνθρακας (60 έως 100 g σε

ενήλικες) και/ ή ωσμωτικό καθαρτικό μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς που εξετάζονται εντός 4 ωρών μετά τη λήψη και έχουν συμπτώματα ή μετά από μεγάλη υπερδοσολογία. Προκλητή διούρηση, αλκαλοποίηση των ούρων, αιμοκάθαρση ή αιμοδιάχυση μπορεί να μην είναι χρήσιμα λόγω της υψηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης. Η νεφρική και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Κωδικός ATC: M01AX17

Η νιμεσουλίδη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες που δρα ως ένας αναστολέας του ενζύμου της σύνθεσης των προσταγλανδινών, την κυκλοοξυγενάση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η νιμεσουλίδη απορροφάται καλώς όταν δίνεται από το στόμα. Μετά από εφ' άπαξ δόση 100mg νιμεσουλίδης το μέγιστο επίπεδο πλάσματος που είναι 3-4mg/l επιτυγχάνεται μετά από 2 - 3 ώρες στους ενήλικες. AUC = 20 – 35 mg h/l. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των τιμών και αυτών που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση 100mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Έως και 97,5% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η νιμεσουλίδη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ ακολουθώντας διάφορες οδούς, περιλαμβανομένων των ισοενζύμων (CYP)2C9 του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, είναι πιθανή η δυνατότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση σε περίπτωση συνδυασμένης χορήγησης με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (δείτε στην παράγραφο 4.5). Ο κύριος μεταβολίτης είναι το παρα-υδροξύ παράγωγο που είναι επίσης φαρμακολογικά ενεργό. Ο λανθάνων χρόνος πριν την εμφάνιση αυτού του μεταβολίτη στην κυκλοφορία είναι μικρός (περίπου 0,8 ώρες) αλλά η σταθερά σχηματισμού του δεν είναι υψηλή και είναι σημαντικά χαμηλότερη από τη σταθερά απορρόφησης της νιμεσουλίδης. Η υδροξυνιμεσουλίδη είναι ο μόνος μεταβολίτης που βρίσκεται στο πλάσμα και είναι σχεδόν εξ' ολοκλήρου συνδεδεμένος. Ο $T_{1/2}$ είναι μεταξύ 3,2 και 6 ώρες.

Η νιμεσουλίδη απεκκρίνεται κυρίως με τα ούρα (περίπου 50% της χορηγηθείσας δόσης).

Μόνο 1-3% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροξυνιμεσουλίδη, ο κύριος μεταβολίτης βρίσκεται μόνο ως γλυκουρονίδιο. Περίπου 29% της δόσης αποβάλλεται μετά από μεταβολισμό με τα κόπρανα.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νιμεσουλίδης παρέμεινε αμετάβλητο στους ηλικιωμένους μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις.

Σε μία πειραματική μελέτη άμεσης χορήγησης που έγινε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/λεπτό) έναντι υγιών εθελοντών, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της νιμεσουλίδης και του κύριου μεταβολίτη της δεν ήταν υψηλότερα από αυτά των υγιών εθελοντών. Η AUC και ο $t_{1/2}$ βήτα ήταν κατά 50% υψηλότερα, εν τούτοις πάντα εντός του εύρους των τιμών φαρμακοκινητικής που παρατηρήθηκαν με τη νιμεσουλίδη σε υγιείς εθελοντές.

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν προκάλεσε άθροιση.

Η νιμεσουλίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (δείτε παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν απεκάλυψαν ειδικούς κινδύνους για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, καρκινογενετικής δυνατότητας.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, η νιμεσουλίδη έδειξε γαστρεντερική, νεφρική και ηπατική τοξικότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, εμβρυοτοξικές και τερατογονικές επιδράσεις (σκελετικές δυσμορφίες, διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου) παρατηρήθηκαν στα κουνέλια, αλλά όχι στους αρουραίους, σε μη-τοξικά επίπεδα δόσης για τη μητέρα. Στους αρουραίους, αυξημένη θνησιμότητα του νεογέννητου παρατηρήθηκε την πρώτη περίοδο μετά τον τοκετό και η νιμεσουλίδη έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες στην γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Στεατικό μαγνήσιο, Δοκουσατικό νάτριο, Υδροπροπυλική κυτταρίνη, Μονοένυδρη λακτόζη, Γλυκολικό άμυλο νατρίου, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Υδρογωνομένο φυτικό λίπος.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από PVC θερμοσυγκολλημένο σε φύλλο αλουμινίου. Κουτιά που περιέχουν 6, 9, 10, 15, 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E.
Οδός Τατοΐου
146 71 Νέα Ερυθραία
Αττική
Τηλ.: 210 8009-11-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

36240/29-05-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Πρώτη έγκριση: 22 Νοεμβρίου 1991

Τελευταία ανανέωση: 29 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MESULID - οδηγίες από το THERAPIA.GR