ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМЕСУЛІД

(NIMESULID)

Склад:

діюча речовина: nimesulide;

1 таблетка містить німесуліду, в перерахунку на 100 % суху речовину 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі, краї поверхонь скошені, без риски для поділу, світло-жовтого кольору, на поверхні допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) групи метансульфонанілідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесуліду зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази.

Фармакокінетика.

В організмі людини німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 2-3 години. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми крові. Німесулід активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р450. Основним метаболітом є парагідроксипохідне, яке також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози

виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться з організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль в осіб літнього віку не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю, первинної дисменореї.

Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії.

Рішення про призначення німесуліду потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату.

Гіперергічні реакції в анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив’янка) на застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ. Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі.

Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю.

Алкоголізм та наркотична залежність.

Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов’язані з попереднім застосуванням НПЗЗ.

Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті.

Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Хворі з підвищеною температурою тіла та/або грипоподібними симптомами.

Дитячий вік до 12 років.

III триместр вагітності та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди: підвищується ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі.

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSSRIs): збільшується ризик виникнення кровотеч у травному тракті.

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть підсилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин або ацетилсаліцилова кислота, через що така комбінація протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції. Якщо такої комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та антагоністи ангіотензину II. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих із погіршеною функцією нирок (наприклад у зневоднених хворих або пацієнтів літнього віку) одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або речовин, що пригнічують систему циклооксигенази, можливе подальше погіршення функції нирок та виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли хворий застосовує німесулід одночасно з інгібіторами АПФ або антагоністами ангіотензину II. Слід бути дуже обережним, застосовуючи таку комбінацію, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини, а ниркову функцію треба ретельно контролювати після початку застосування такої комбінації. Німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію, а також зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування фуросеміду та німесуліду хворим із порушенням ниркової або серцевої функції вимагає обережності.

У здорових добровольців німесулід швидко знижує ефект фуросеміду, спрямований на виведення натрію та меншою мірою – на виведення калію, а також знижує сечогінну дію. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та зниження кумулятивної екскреції фуросеміду без змін ниркового кліренсу фуросеміду.

Фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Були повідомлення про те, що НПЗЗ зменшують кліренс літію, що призводить до збільшення рівня літію у плазмі крові та токсичності літію. При призначенні Німесуліду хворим, які отримують терапію препаратами літію, слід часто проводити контроль рівня літію у плазмі крові.

Немає клінічно значущої взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) *in vivo*. Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. При одночасному застосуванні з Німесулідом лікарських засобів, що є субстратами цього ферменту, концентрація їх у плазмі крові може підвищуватися. Потрібна обережність у разі, якщо німесулід призначати менше ніж за 24 години до або менше ніж за 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

Через вплив на ниркові простагландини інгібітори синтетаз, до яких належить німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Вплив інших препаратів на німесулід.

Дослідження *in vitro* засвідчили, що німесулід витісняється з місць зв’язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Незважаючи на те, що ці взаємодії були

визначені у плазмі крові, зазначені ефекти не спостерігалися у процесі клінічного застосування препарату.

Особливості застосування.

Небажані побічні ефекти можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів захворювання.

При відсутності ефективності лікування (зменшення симптоматики захворювання) терапію препаратом слід припинити.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів, а також утримуватися від вживання алкоголю. Застосування нестероїдних протизапальних засобів може маскувати підвищення температури тіла, пов’язане з фоновою бактеріальною інфекцією. У разі підвищення температури тіла або появи грипоподібних симптомів у пацієнтів, які застосовують німесулід, прийом препарату необхідно відмінити.

Були повідомлення про серйозні реакції з боку печінки під час лікування німесулідом, у тому числі з летальним наслідком. Хворим, у яких спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, такі як анорексія, нудота, блювання, біль у животі, підвищена втомлюваність, темний колір сечі, або хворим, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від норми, слід припинити прийом препарату. Повторне призначення німесуліду таким хворим протипоказане. Під час лікування німесулідом хворому слід утримуватися від застосування інших аналгетиків. Слід уникати супутнього застосування інших НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2.

Хворим, які застосовують німесулід і в яких з’явилися грипоподібні симптоми, слід припинити його застосування.

У хворих літнього віку підвищена частота небажаних реакцій на НПЗЗ, особливо це стосується можливих кровотеч та перфорацій у травному тракті, які можуть бути летально небезпечними.

Виразка, кровотеча або перфорація у травному тракті можуть загрожувати життю хворого, особливо якщо в анамнезі є дані про те, що подібні явища виникали у хворого при застосуванні будь-яких інших НПЗЗ (без терміну давності). Ризик подібних явищ збільшується разом зі збільшенням дози НПЗЗ у хворих, які мають в анамнезі виразку у травному тракті, особливо ускладнену кровотечею або перфорацією, а також у хворих літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої ефективної дози. Для цих хворих, а також для тих, хто приймає паралельно низькі дози ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість застосування комбінованої терапії із використанням захисних речовин, наприклад місопростолу або інгібіторів протонного насоса.

Хворі з токсичним ураженням травного тракту, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні симптоми, що виникають у ділянці травного тракту, особливо про кровотечі. Це особливо важливо на початкових стадіях лікування. Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як кортикостероїди, антикоагулянти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антитромбоцитарні засоби (ацетилсаліцилова кислота), потрібно проінформувати

про необхідність дотримуватись обережності при застосуванні німесуліду.

У разі виникнення у хворого, який отримує Німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування препаратом слід припинити.

НПЗЗ з обережністю потрібно призначати хворим із хворобою Крона або з неспецифічним виразковим колітом в анамнезі, оскільки німесулід може призвести до їх загострення.

Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як оральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, можуть спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю в анамнезі, а також хворі із затримкою рідини в організмі та набряками внаслідок застосування НПЗЗ потребують відповідного контролю стану і консультації лікаря.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, можуть призвести до незначного ризику виникнення артеріальних тромботичних епізодів, наприклад інфаркту міокарда та інсульту. Для виключення ризику виникнення таких явищ при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворим із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гострою серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями німесулід потрібно призначати після ретельної оцінки стану. Таким же чином діяти перед призначенням препарату хворим із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю препарат слід призначати з обережністю у зв’язку з можливістю погіршення ниркової функції. У разі погіршення стану хворого лікування потрібно припинити.

Пацієнти літнього віку потребують ретельного нагляду через можливість розвитку кровотеч та перфорацій травного тракту, погіршення функції нирок, печінки або серця. Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю призначати хворим із геморагічним діатезом. Однак німесулід не замінює ацетилсаліцилову кислоту при профілактиці серцево-судинних захворювань.

Шкірні реакції.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні німесуліду.

Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, які мають в анамнезі фіксований медикаментозний висип, пов’язаний із застосуванням німесуліду (див. розділ «Побічні реакції»).

Були повідомлення про рідкісні випадки тяжких шкірних реакцій при застосуванні НПЗЗ, деякі з них можуть бути смертельно небезпечними, наприклад ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У більшості випадків, якщо протягом першого місяця при раніше призначеному курсі лікування виникали дані реакції, то ризик їх виникнення у пацієнтів значно збільшується. Німесулід необхідно відмінити при появі

перших ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок та інших алергічних проявів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пригнічення синтезу простагландину може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток плода. Дані, отримані при епідеміологічних дослідженнях, дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування препаратів, що пригнічують синтез простагландину, може збільшити ризик мимовільного аборту, виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищився з менш ніж на 1 % приблизно до 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості застосування.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування німесуліду може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про випадки звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, яке здебільшого минає після припинення лікування. Не слід приймати німесулід у період I і II триместру вагітності без крайньої необхідності. У разі застосування препарату жінкам, які намагаються завагітніти, або в I і II триместрі вагітності, слід вибирати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону, якщо німесулід застосовувався протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Прийом німесуліду слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

У III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландину можуть призвести до розвитку у плода:

• пневмокардіального токсичного ураження (з передчасним закриттям артеріальної протоки і гіпертензією в системі легеневої артерії);

• дисфункції нирок, яка може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком олігогідрамніону (див. вище).

У матері в кінці вагітності і плода можливе:

• збільшення часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз препарату;

• пригнічення скорочувальної діяльності матки, що може призвести до затримки або подовження періоду пологів.

Тому німесулід протипоказаний у III триместрі вагітності.

Як НПЗЗ, що пригнічують синтез простагландину, німесулід може спричиняти передчасне закриття баталової протоки, легеневу гіпертензію, олігурію, маловоддя. Зростає ризик розвитку кровотечі, слабкості пологової діяльності та периферичного набряку. Існують окремі повідомлення про ниркову недостатність у немовлят, матері яких застосовували німесулід наприкінці вагітності. Потенційний ризик для людини не визначений, отже, призначати німесулід у I та II триместрах вагітності не рекомендується. Оскільки невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко, його застосування протипоказано у період годування груддю.

Німесулід може погіршити фертильну функцію у жінок, тому його не рекомендується застосовувати жінкам, які намагаються завагітніти. Жінки, які не можуть завагітніти або жінки, яким проводиться обстеження стосовно безпліддя, повинні розглянути питання про припинення застосування німесуліду. Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, то лікар має бути про це проінформований.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу німесуліду на здатність керувати автотранспортом або іншими механічними засобами не проводили, але якщо при застосуванні німесуліду у пацієнтів виникали головний біль, запаморочення або сонливість, то їм слід відмовитися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі і запивати достатньою кількістю рідини.

Максимальна тривалість курсу лікування Німесулідом – 15 діб.

Дорослі. По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/год) є протипоказанням до застосування Німесуліду.

Діти.

Німесулід дітям віком до 12 років протипоказаний.

Передозування.

Симптоми гострого передозування нестероїдними протизапальними засобами зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці. Ці симптоми, як правило, оборотні при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі, артеріальної гіпертензії, гострої ниркової недостатності, пригнічення дихання, коми, однак такі явища зустрічаються рідко. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ та при їх передозуванні. Специфічного антидоту немає. Лікування передозування – симптоматичне і підтримуюче. Даних про

виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги високий ступінь зв’язування німесуліду з білками плазми крові (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним. При наявності симптомів передозування або після застосування великої дози препарату протягом 4 годин після його прийому пацієнтам можуть бути призначені: штучне викликання блювання, та/або прийом активованого вугілля (60-100 г для дорослих) та/або прийом осмотичного проносного засобу. Форсований діурез, підвищення лужності сечі, гемодіаліз та гемоперфузія можуть бути неефективними внаслідок високого ступеня зв’язування німесуліду з білками плазми крові. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

З боку системи крові: анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: підвищена чутливість, анафілаксія.

Метаболічні порушення: гіперкаліємія.

З боку психіки: відчуття страху, нервозність, жахливі сновидіння.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє).

З боку органів зору: нечіткість зору, розлади зору.

З боку органів слуху: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, геморагія, лабільність артеріального тиску, припливи, артеріальна гіпертензія, підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту, серцева недостатність.

З боку дихальної системи: задишка, астма, бронхоспазм.

З боку травного тракту: діарея; нудота; блювання, в тому числі криваве блювання; запор; метеоризм; гастрит; біль у животі; диспепсія; стоматит; випорожнення чорного кольору; кровотечі у травному тракті; виразка та перфорація дванадцятипалої кишки/шлунка; загострення колітів та хвороби Крона.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит; блискавичний (фульмінантний) гепатит, із летальним наслідком, у тому числі жовтяниця; холестаз.

З боку шкіри: свербіж, шкірні висипання, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив’янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, поліформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, **фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування») — частота невідома.**

З боку сечовидільної системи: дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Лабораторні показники: підвищення рівня печінкових ферментів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістерах.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 2, 3 або 10 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.