**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# НАЙЗ®

**(NISE)**

***Склад:***

*діюча речовина:* nimesulide;

1 таблетка містить німесуліду 100 мг;

*допоміжні речовини*: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі гладенькі двоопуклі таблетки від майже білого до жовтого кольору.

**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. Німесулід селективно інгібує ЦОГ ІІ (циклооксигеназу ІІ) і пригнічує синтез простагландинів у вогнищі запалення.

Німесулід інгібує звільнення ферменту мієлопероксидази, а також пригнічує утворення вільних радикалів кисню, не впливаючи на процеси фагоцитозу та хемотаксису, пригнічує утворення фактора некрозу пухлин та інших медіаторів запалення.

*Фармакокінетика.*

Після застосування всередину німесулід швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми крові.

Препарат активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р450. Основним продуктом метаболізму є гідроксинімесулід – фармакологічно активна речовина. 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. Лікування первинної дисменореї.

Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

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

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якого компонента лікарського засобу. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт, кропив’янка) у зв’язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів.

Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому.

Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю.

Алкоголізм та наркотична залежність.

Підозра на гостру хірургічну патологію.

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

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.

Тяжкі порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Підвищена температура тіла та/або грипоподібні симптоми.

Вік пацієнта 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 (СІЗЗС): збільшується ризик виникнення виразок або 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 (АПФ) та антагоністи ангіотензину II: НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих із погіршеною функцією нирок (наприклад, у хворих зі зневодненням або пацієнтів літнього віку) одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або речовин, що пригнічують систему циклооксигенази, може спричинити подальше погіршення функції нирок та виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, буває оборотною. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли хворий застосовує німесулід сумісно з інгібіторами АПФ чи антагоністами ангіотензину II. Слід бути дуже обережним, застосовуючи таку комбінацію, особливо пацієнтам літнього віку. Хворим слід отримувати достатню кількість рідини, а ниркову функцію слід 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. Спільне застосування фуросеміду та німесуліду хворим із порушенням ниркової або серцевої функції вимагає обережності.

У здорових осіб 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.

Інші НПЗЗ. Сумісне застосування лікарських засобів, що містять німесулід (див. розділ «Клінічні характеристики»), з іншими НПЗЗ, у тому числі з ацетилсаліциловою кислотою у протизапальних дозах (≥ 1 г у вигляді одноразового прийому або ≥ 3 г на добу), не рекомендується.

*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). Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. При одночасному застосуванні з німесулідом ліків, що є субстратами цього ферменту, концентрація їх у плазмі крові може підвищуватися.

Потрібна обережність у випадку, коли німесулід необхідно застосувати менш ніж через 24 години до або менш 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 відноситься німесулід, можливе підвищення нефротоксичності циклоспоринів.

*Ефекти інших препаратів на німесулід.*

Толбутамід, саліцилова кислота, вальпроєва кислота витісняють німесулід із ділянок зв’язування. Однак, незважаючи на можливий вплив на рівень препарату у плазмі крові, ці взаємодії не вважаються клінічно значущими.

***Особливості застосування.***

Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення німесуліду необхідно приймати на основі оцінки усіх ризиків для окремого пацієнта.

Для зниження ризику розвитку побічних ефектів необхідно застосовувати мінімально ефективну дозу з найменшою тривалістю курсу лікування. У разі відсутності ефективності лікування (зменшення симптоматики захворювання) терапію препаратом слід припинити.

Були повідомлення про випадки тяжких реакцій з боку печінки, у тому числі з летальним наслідком при застосуванні німесуліду. У разі зростання рівнів печінкових ферментів або виявлення ознак ушкодження печінки (наприклад, анорексія, нудота, блювання, біль у животі, відчуття підвищеної втомлюваності, сеча темного кольору) або при відхиленні даних лабораторних аналізів функції печінки від норми препарат потрібно відмінити. Повторне призначення німесуліду таким хворим протипоказане.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів, аналгетиків, інших нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2, а також утримуватися від вживання алкоголю.

У хворих літнього віку підвищена частота небажаних реакцій на НПЗЗ, особливо це стосується можливих кровотеч та перфорацій у травному тракті, які можуть бути летальними. 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 застосуванням захисних речовин, наприклад, місопростолу або інгібіторів протонного насоса.

Хворим із токсичним ураженням травного тракту, особливо особам літнього віку, слід 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), необхідно проінформувати про необхідність дотримуватись обережності при застосуванні німесуліду.

У випадку виникнення у хворого, який отримує німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування препаратом треба 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 з 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. Також слід ретельно оцінити стан хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад, при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні, перед призначенням препарату.

Хворим із нирковою або серцевою недостатністю препарат слід призначати з обережністю внаслідок можливого погіршення ниркової функції. У випадку погіршення стану лікування треба припинити. За особами літнього віку треба проводити ретельний клінічний контроль 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.

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.

Шкірні реакції

При застосуванні німесуліду повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу. Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, які мали 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 летальними, наприклад ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У хворих виникає дуже високий ризик таких реакцій, якщо при раніше призначеному курсі лікування реакція у більшості випадків виникала протягом першого місяця лікування. Німесулід необхідно відмінити у разі появи перших ознак шкірного висипання, ураження слизових оболонок та інших алергічних проявів.

Застосування німесуліду може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, яким складно завагітніти або якщо вони знаходяться на обстеженні з приводу безплідності, не рекомендується призначати німесулід.

*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 1 % приблизно до 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості застосування.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування НПЗЗ може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки у плода після лікування НПЗЗ у другому триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Тому не слід приймати німесулід у I і II триместрі вагітності без крайньої необхідності. У разі необхідності 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 олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу лікарського засобу протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу 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 звуженням/закриттям

артеріальної протоки і гіпертензією в системі легеневої артерії);

• дисфункції нирок, яка може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя.

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.

Застосування німесуліду може погіршити фертильну функцію у жінок, тому препарат не рекомендується призначати жінкам, які намагаються завагітніти. Для жінок, які відчувають труднощі з настанням вагітності або проходять дослідження з приводу безпліддя, слід припинити вживання німесуліду. Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, то лікар має бути про це проінформований.

Як НПЗЗ, що пригнічує 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. Дослідження на тваринах довели атипову репродуктивну токсичність препарату, але достовірних даних щодо застосування німесуліду вагітним не існує.

Оскільки невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко, його застосування протипоказано у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Вплив німесуліду на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не вивчали. Однак пацієнтам, які після застосування німесуліду відчувають запаморочення, вертиго або сонливість, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, треба застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу.

Максимальна тривалість курсу лікування – 15 діб.

*Дорослі.* По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу – вранці та ввечері.

*Особи 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 ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є протипоказанням до застосування.

Препарат приймати внутрішньо після їди і запивати достатньою кількістю рідини.

Небажані ефекти можуть бути мінімізовані шляхом найкоротшого терміну лікування, яке необхідне для контролю симптомів.

*Діти.* Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 12 років.

***Передозування.***

Симптоми гострого передозування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) зазвичай обмежуються такими проявами: 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:* реакції підвищеної чутливості, анафілаксія.

*Метаболічні порушення:* гіперкаліємія.

*З боку психіки:* відчуття тривожності, нервозність, нічні жахи.

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

*З боку органів зору:* нечіткий зір, розлади зору.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго (запаморочення).

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, геморагія, лабільність артеріального тиску, припливи, артеріальна гіпертензія.

*З боку дихальної системи:* задишка, астма, бронхоспазм.

*З боку травного тракту:* діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки або шлунка.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит із летальним наслідком у тому числі, жовтяниця, холестаз, збільшення рівня ферментів печінки.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, шкірні висипання, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»), підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

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

*Загальні порушення:* набряки, нездужання, астенія, гіпотермія.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня печінкових ферментів.

Найчастіше при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорацій або кровотеч у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку. Були повідомлення про такі побічні реакції після застосування цієї групи препаратів: нудота, блювання, діарея, здуття живота, запор, диспепсія, біль у животі, випорожнення чорного кольору, блювання з домішками крові, виразковий стоматит, загострення колітів та хвороби Крона, гастрити, виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, такі реакції шкіри як утворення пухирів, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Клінічні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, можуть призвести до незначного підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад, інфаркту міокарда або інсульту.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник 1.**

Д-р Редді’с Лабораторіс Лтд, ФТО – II

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал Малкайгірі – 500090, штат Телангана, Індія

**Виробник 2.**

Д-р Редді’с Лабораторіс Лімітед

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Виробнича дільниця - VI с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія

Повідомити про побічну реакцію або відсутність ефективності при застосуванні лікарського засобу можна за телефонами:

380 44 207 51 97 або 380 50 414 39 39; а також на електронну адресу: DrugSafetyUa@drreddys.com (цілодобово).