ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД®

(NIMID®)

Склад:

діюча речовина: німесулід (nimesulide);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки світло-жовтого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати.

Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) зі знеболювальною та жарознижувальною властивостями, котрий діє як інгібітор ферменту циклооксигенази, що відповідає за синтез простагландинів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі. Після застосування одноразової дози, що становить 100 мг німесуліду, у дорослих максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години і складає 3–4 мг/л.

Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) становить 20–35 мг×год/л. Не було відмічено жодної статистично значущої різниці між цими показниками та такими показниками після

прийому 100 мг німесуліду двічі на добу протягом 7 днів. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми.

Біотрансформація та елімінація

Німесулід активно метаболізується у печінці різними шляхами, у тому числі за участю ізоферменту цитохрому Р450 CYP2C9. Тому існує загроза виникнення лікарської взаємодії при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також є фармакологічно активною. Час до виявлення цього метаболіту в циркулюючій крові є коротким (близько 0,8 години), але константа реакції його утворення невисока і значно менша, ніж коефіцієнт абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід є єдиним метаболітом, що виявляється у плазмі крові та майже повністю перебуває у зв’язаній формі. Період напіввиведення становить від 3,2 до 6 годин.

Німесулід виводиться в основному з сечею (близько 50 % від прийнятої дози). Лише 1–3 % виводиться в незміненому вигляді. Гідроксинімесулід – основний метаболіт, що виявляється виключно у вигляді глюкуронату. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді.

Фармакокінетичний профіль німесуліду в осіб літнього віку при одноразовому та повторному прийомі не змінюється.

У короткостроковому експериментальному дослідженні, що проводилося за участю пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) і здорових добровольців, максимальна концентрація німесуліду та його основного метаболіту в плазмі хворих була не вища, ніж концентрація у здорових добровольців. AUC і період напіввиведення у пацієнтів з порушенням функції нирок були на 50 % більші, але завжди знаходилися в межах діапазону фармакокінетичних показників, що спостерігалися у здорових добровольців, які приймали німесулід. Повторне застосування не призводило до кумуляції.

Німесулід протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, отримані в стандартних дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенної дії, не виявили особливої небезпеки для людини. У дослідженнях токсичності при повторному прийомі німесулід виявляв шлунково-кишкову, ниркову і печінкову токсичність. У дослідженнях репродуктивної токсичності при призначенні самкам препарату в дозах, що не чинять токсичної дії, ембріотоксичні та тератогенні ефекти (вади розвитку скелета, дилатація шлуночків мозку) спостерігалися у кроликів, але не у щурів. У щурів спостерігалися підвищена смертність потомства у ранньому постнатальному періоді та побічні реакції щодо фертильності.

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.

Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гіперергічні реакції в анамнезі (наприклад, бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням 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.

Пептична виразка у фазі загострення чи наявність в анамнезі кровотечі у травному тракті, виразки, або перфорації.

Цереброваскулярна кровотеча або інші крововиливи, а також захворювання, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Гарячка та/або грипоподібні симптоми.

Дитячий вік до 12 років.

Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди. Кортикостероїди можуть підвищувати ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) збільшують ризик виникнення виразки або кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікуванні німесулідом пацієнтів, які приймають варфарин чи подібні антикоагулянти або ацетилсаліцилову кислоту, існує підвищений ризик виникнення ускладнень у вигляді кровотеч. Тому така комбінація не рекомендується (див. також розділ «Особливості застосування») та протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції (див. також розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи ангіотензину II (ААІІ). НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих зі зниженою функцією нирок (наприклад у зневоднених хворих або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною. Появу таких взаємодій слід враховувати у пацієнтів, яким доводиться застосовувати лікарські засоби, що містять німесулід, разом з інгібіторами АПФ чи ААІІ. Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід проаналізувати необхідність контролю ниркової функції після початку супутнього лікування та періодичного спостереження після його припинення.

Інші нестероїдні протизапальні засоби (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: вплив німесуліду на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Фуросемід. У здорових добровольців німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію і зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час» (AUC) та кумулятивної екскреції фуросеміду без змін його ниркового кліренсу. Сумісне застосування фуросеміду та лікарських засобів, що містять німесулід, хворим із порушенням ниркової або серцевої функції потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій. Були повідомлення про те, що НПЗЗ знижують кліренс літію, що призводить до збільшення його рівня в плазмі та токсичності літію. У разі призначення німесуліду пацієнту, який отримує терапію препаратами літію, слід ретельно контролювати рівень літію в плазмі.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику німесуліду.

Дослідження *in vitro* показали, що німесулід витісняється з місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Однак, незважаючи на можливий вплив на його концентрацію у плазмі крові, такі взаємодії не мають клінічної значущості.

Інші взаємодії.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (а саме комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) також були досліджені *in vivo*. Жодних клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. Плазматичні концентрації лікарських засобів, що є субстратами цього ферменту, можуть підвищуватися при їх одночасному застосуванні з лікарським засобом Німід®. Потрібно дотримуватися обережності у разі, коли німесулід застосовується менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

У зв'язку із впливом на ниркові простагландини такі інгібітори синтетаз простагландинів, як німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Особливості застосування.

Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і про ризики з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи нижче).

При відсутності ефективності лікування терапію препаратом слід припинити.

Слід уникати супутнього застосування німесуліду з НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Під час терапії лікарським засобом Німід® пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від застосування інших аналгетиків.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних лікарських засобів та утримуватися від вживання алкоголю.

Застосування НПЗЗ може маскувати гарячку, пов'язану з фоновою бактеріальною інфекцією.

Вплив на печінку.

Рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку печінки, пов'язані із застосуванням німесуліду, у тому числі дуже рідко – про випадки з летальним наслідком (див. також розділ «Побічні реакції»). Хворі, у яких при лікуванні німесулідом спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, наприклад анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втомлюваність, темний колір сечі, або хворі, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від нормальних значень, повинні припинити терапію. Таким хворим не слід повторно призначати німесулід.

Повідомлялося про ураження печінки, у більшості випадків оборотне, після короткочасного впливу лікарського засобу.

Пацієнтам, які застосовують німесулід і у яких з'явилася гарячка та/або грипоподібні симптоми, слід припинити лікування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Повідомлялося про кровотечу або виразку/перфорацію у травному тракті (з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування всіма НПЗЗ. Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації збільшується при підвищенні доз НПЗЗ у хворих з виразкою в анамнезі, особливо коли вона ускладнена кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози. Для цих пацієнтів, а також для тих, хто потребує одночасного застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість комбінованої терапії із захисними речовинами, наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі з токсичним ураженням травного тракту в анамнезі, насамперед пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (надто про шлунково-кишкову кровотечу), особливо на початкових стадіях лікування.

Поява кровотечі або виразки/перфорації у травному тракті можлива у будь-який час протягом лікування, з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі явищ з боку шлунково-кишкового тракту. При появі кровотечі або виразки у шлунково-кишковому тракті застосування німесуліду слід припинити.

Німесулід слід застосовувати з обережністю пацієнтам з розладами травного тракту, в тому числі пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею, виразковим колітом чи хворобою Крона в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, такі антикоагулянти, як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, або такі антитромбоцитарні засоби, як ацетилсаліцилова кислота, потрібно поінформувати про необхідність дотримуватись обережності.

У разі виникнення у пацієнтів, які отримують німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування слід припинити.

НПЗЗ з обережністю слід призначати хворим зі шлунково-кишковим захворюванням (виразковим колітом, хворобою Крона) в анамнезі, оскільки можливе його загострення (див. розділ «Побічні реакції»). Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як пероральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, може спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну системи.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі потребують відповідного спостереження і консультації лікаря, оскільки повідомлялося про затримку рідини та набряки внаслідок терапії НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та при довготривалому лікуванні, може бути пов'язане з незначним збільшенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. Для виключення такого ризику при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярним захворюванням слід лікувати німесулідом лише після ретельної оцінки стану. Подібну оцінку слід проводити перед початком довготривалого лікування хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні.

Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із геморагічним діатезом (див. також розділ «Протипоказання»). Однак лікарський засіб Німід® не може замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на нирки.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю потрібно дотримуватися обережності, оскільки застосування німесуліду може призвести до погіршення ниркової функції. У разі погіршення лікування слід припинити (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку може бути підвищена частота виникнення побічних реакцій на НПЗЗ, особливо кровотеч та перфорацій у травному тракті, у деяких випадках навіть з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»), а також порушення функції нирок, серця та печінки, тому рекомендується відповідне клінічне спостереження.

Шкірні реакції.

Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з них смертельно небезпечні, у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, пов'язані із застосуванням НПЗЗ (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, що до найбільшого ризику виникнення таких реакцій пацієнти схильні на початку курсу лікування: у більшості випадків реакції з'являються протягом першого місяця терапії. Німесулід слід відмінити при першій появі ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок або будь-яких інших проявів гіперчутливості.

При застосуванні німесуліду повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу (ФМВ). Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були пов'язані з німесулідом випадки ФМВ (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на фертильність.

Застосування лікарського засобу Німід® може порушувати жіночу фертильність і не

рекомендується жінкам, які планують вагітність. Жінкам, яким складно завагітніти, або тим, хто перебуває на обстеженні з приводу безпліддя, слід розглянути відміну лікарського засобу Німід® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій у кількості менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування німесуліду протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення синтезу простагландинів може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування інгібіторів синтезу простагландинів може збільшити ризик викидня та виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищується з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості терапії.

У тварин застосування інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і підвищення смертності ембріона або плода. Крім того, повідомлялося про те, що у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота виникнення різних вад плода, у тому числі серцево-судинної системи.

Застосування німесуліду з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після прийому препарату у другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому під час першого та другого триместру вагітності німесулід не слід приймати без крайньої необхідності. У разі застосування німесуліду жінкам, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути у разі впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Вагітним слід припинити застосування німесуліду, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

У третьому триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть призвести до розвитку у плода:

• пневмокардіального токсичного ураження (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище);

У матері в кінці вагітності та новонародженого можливе:

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

• пригнічення скорочувальної діяльності матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко людини. Німесулід протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання» і доклінічні дані з безпеки).

Фертильність.

Як і інші НПЗЗ, лікарські засоби, що містять німесулід, не рекомендуються жінкам, які намагаються завагітніти (див. розділ «Особливості застосування»). Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід припинити застосування німесуліду.

Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, лікар має бути поінформований про це.

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

Дослідження впливу лікарських засобів, що містять німесулід, на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводились, однак пацієнтам, які відчувають запаморочення, вертиго чи сонливість після прийому німесуліду, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 діб.

Дорослі. 1 таблетка (100 мг німесуліду) 2 рази на добу після їди.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують зниження добової дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Лікарські засоби, що містять німесулід, протипоказані дітям віком до 12 років (див. також розділ «Протипоказання»). Враховуючи фармакокінетичний профіль у дорослих та фармакодинамічні характеристики німесуліду, корекція дози дітям віком від 12 до 18 років не потрібна.

Порушення функції нирок. Враховуючи фармакокінетику, пацієнтам із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той

час як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікарський засіб Німід® протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Ймовірність виникнення побічних реакцій можна мінімізувати шляхом застосування лікарського засобу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб Німід® протипоказаний дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання та біль в епігастральній ділянці, які, як правило, є оборотними при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Рідко можливі артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. При застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ повідомлялося про анафілактоїдні реакції, які можуть виникати при передозуванні. У разі передозування НПЗЗ пацієнтам слід забезпечити симптоматичне та підтримуюче лікування. Специфічних антидотів немає. Інформації стосовно виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги його високий ступінь зв'язування з білками плазми (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним при передозуванні. За наявності симптомів або у разі сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна призначити викликання блювання та/або активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, залуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв'язку з високим ступенем зв'язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції вказані на підставі даних контрольованих клінічних досліджень* та постмаркетингових спостережень з такою класифікацією частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), у тому числі рідкісні випадки, частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем	Рідко	Анемія*, еозинофілія*
	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Підвищена чутливість*
	Дуже рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Рідко	Гіперкаліємія*

Психічні розлади	Рідко	Відчуття страху*, нервовість*, нічні жахливі сновидіння*
Розлади з боку нервової системи	Нечасто	Запаморочення*
	Дуже рідко	Головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рея)
Розлади з боку органів зору	Рідко	Нечіткий зір*
	Дуже рідко	Порушення зору
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Дуже рідко	Вертиго (запаморочення)
Серцеві розлади	Рідко	Тахікардія*
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпертензія*
	Рідко	Геморагія*, лабільність артеріального тиску*, припливи*
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка*
	Дуже рідко	Астма, бронхоспазм
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Діарея*, нудота*, блювання*
	Нечасто	Запор*, здуття живота*, кровотеча у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки, виразка та перфорація шлунка
	Дуже рідко	Гастрит*, біль у животі, диспепсія, стоматит, мелена
Гепатобіліарні розлади (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто	Збільшення рівня ферментів печінки*
	Дуже рідко	Гепатит, фульмінантний гепатит (у тому числі з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Свербіж*, висип*, підвищена пітливість*
	Рідко	Еритема*, дерматит*
	Дуже рідко	Кропив’янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
	Частота невідома	Фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»)
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Рідко	Дизурія*, гематурія*
	Дуже рідко	Затримка сечовипускання*, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит
Загальні розлади та місцеві реакції	Нечасто	Набряк*
	Рідко	Нездужання*, астенія*
	Дуже рідко	Гіпотермія

* Частота визначається за результатами клінічного дослідження

Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорації або кровотечі у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування лікарських засобів, що містять німесулід, повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, здуття живота, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит,

загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). Рідше спостерігався гастрит. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності у зв’язку з лікуванням НПЗЗ. Дуже рідко повідомлялося про бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Клінічні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого лікування, можуть призвести до незначного підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці № 10 (10×1).

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці № 100 (10×10).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД®

(NIMID®)

Склад:

діюча речовина: німесулід (nimesulide);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки світло-жовтого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати.

Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) зі знеболювальною та жарознижувальною властивостями, котрий діє як інгібітор ферменту циклооксигенази, що відповідає за синтез простагландинів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі. Після застосування одноразової дози, що становить 100 мг німесуліду, у дорослих максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години і складає 3–4 мг/л.

Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) становить 20–35 мг×год/л. Не було відмічено жодної статистично значущої різниці між цими показниками та такими показниками після прийому 100 мг німесуліду двічі на добу протягом 7 днів. До 97,5 % німесуліду зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація та елімінація

Німесулід активно метаболізується у печінці різними шляхами, у тому числі за участю ізоферменту цитохрому P450 CYP2C9. Тому існує загроза виникнення лікарської взаємодії при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також є фармакологічно активною. Час до виявлення цього метаболіту в циркулюючій крові є коротким (близько 0,8 години), але константа реакції його утворення невисока і значно менша, ніж коефіцієнт абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід є єдиним метаболітом, що виявляється у плазмі крові та майже повністю перебуває у зв'язаній формі. Період напіввиведення становить від 3,2 до 6 годин.

Німесулід виводиться в основному з сечею (близько 50 % від прийнятої дози). Лише 1–3 % виводиться в незміненому вигляді. Гідроксинімесулід – основний метаболіт, що виявляється виключно у вигляді глюкуронату. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді.

Фармакокінетичний профіль німесуліду в осіб літнього віку при одноразовому та повторному прийомі не змінюється.

У короткостроковому експериментальному дослідженні, що проводилося за участю пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) і здорових добровольців, максимальна концентрація німесуліду та його основного метаболіту в плазмі хворих була не вища, ніж концентрація у здорових добровольців. AUC і період напіввиведення у пацієнтів з порушенням функції нирок були на 50 % більші, але завжди знаходилися в межах діапазону фармакокінетичних показників, що спостерігалися у здорових добровольців, які приймали німесулід. Повторне застосування не призводило до кумуляції.

Німесулід протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ

«Протипоказання»).

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, отримані в стандартних дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенної дії, не виявили особливої небезпеки для людини. У дослідженнях токсичності при повторному прийомі німесулід виявляв шлунково-кишкову, ниркову і печінкову токсичність. У дослідженнях репродуктивної токсичності при призначенні самкам препарату в дозах, що не чинять токсичної дії, ембріотоксичні та тератогенні ефекти (вади розвитку скелета, дилатація шлуночків мозку) спостерігалися у кроликів, але не у щурів. У щурів спостерігалися підвищена смертність потомства у ранньому постнатальному періоді та побічні реакції щодо фертильності.

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.

Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гіперергічні реакції в анамнезі (наприклад, бронхоспазм, риніт, кропив’янка) у зв’язку із застосуванням 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.

Пептична виразка у фазі загострення чи наявність в анамнезі кровотечі у травному тракті, виразки, або перфорації.

Цереброваскулярна кровотеча або інші крововиливи, а також захворювання, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Гарячка та/або грипоподібні симптоми.

Дитячий вік до 12 років.

Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди. Кортикостероїди можуть підвищувати ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) збільшують ризик виникнення виразки або кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікуванні німесулідом пацієнтів, які приймають варфарин чи подібні антикоагулянти або ацетилсаліцилову кислоту, існує підвищений ризик виникнення ускладнень у вигляді кровотеч. Тому така комбінація не рекомендується (див. також розділ «Особливості застосування») та протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції (див. також розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи ангіотензину II (ААІІ). НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих зі зниженою функцією нирок (наприклад у зневоднених хворих або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною. Появу таких взаємодій слід враховувати у пацієнтів, яким доводиться застосовувати лікарські засоби, що містять німесулід, разом з інгібіторами АПФ чи ААІІ. Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід проаналізувати необхідність контролю ниркової функції після початку супутнього лікування та періодичного спостереження після його припинення.

Інші нестероїдні протизапальні засоби (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: вплив німесуліду на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Фуросемід. У здорових добровольців німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію і зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час» (AUC) та кумулятивної екскреції фуросеміду без змін його ниркового кліренсу. Сумісне застосування фуросеміду та лікарських засобів, що містять німесулід, хворим із порушенням ниркової або серцевої функції потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій. Були повідомлення про те, що НПЗЗ знижують кліренс літію, що призводить до збільшення його рівня в плазмі та токсичності літію. У разі призначення німесуліду пацієнту, який отримує терапію препаратами літію, слід ретельно контролювати рівень літію в плазмі.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику німесуліду.

Дослідження *in vitro* показали, що німесулід витісняється з місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Однак, незважаючи на можливий вплив на його концентрацію у плазмі крові, такі взаємодії не мають клінічної значущості.

Інші взаємодії.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (а саме комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) також були досліджені *in vivo*. Жодних клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. Плазматичні концентрації лікарських засобів, що є субстратами цього ферменту, можуть підвищуватися при їх одночасному застосуванні з лікарським засобом Німід®. Потрібно дотримуватися обережності у разі, коли німесулід застосовується менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

У зв'язку із впливом на ниркові простагландини такі інгібітори синтетаз простагландинів, як німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Особливості застосування.

Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і про ризики з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи нижче).

При відсутності ефективності лікування терапію препаратом слід припинити.

Слід уникати супутнього застосування німесуліду з НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Під час терапії лікарським засобом Німід® пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від застосування інших аналгетиків.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних лікарських засобів та утримуватися від вживання алкоголю.

Застосування НПЗЗ може маскувати гарячку, пов'язану з фоновою бактеріальною інфекцією.

Вплив на печінку.

Рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку печінки, пов'язані із застосуванням німесуліду, у тому числі дуже рідко – про випадки з летальним наслідком (див. також розділ «Побічні реакції»). Хворі, у яких при лікуванні німесулідом спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, наприклад анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втомлюваність, темний колір сечі, або хворі, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від нормальних значень, повинні припинити терапію. Таким хворим не слід повторно призначати німесулід.

Повідомлялося про ураження печінки, у більшості випадків оборотне, після короткочасного впливу лікарського засобу.

Пацієнтам, які застосовують німесулід і у яких з'явилася гарячка та/або грипоподібні симптоми, слід припинити лікування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Повідомлялося про кровотечу або виразку/перфорацію у травному тракті (з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування всіма НПЗЗ. Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації збільшується при підвищенні доз НПЗЗ у хворих з виразкою в анамнезі, особливо коли вона ускладнена кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози. Для цих пацієнтів, а також для тих, хто потребує одночасного застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість комбінованої терапії із захисними речовинами, наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі з токсичним ураженням травного тракту в анамнезі, насамперед пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (надто про шлунково-кишкову кровотечу), особливо на початкових стадіях лікування.

Поява кровотечі або виразки/перфорації у травному тракті можлива у будь-який час протягом лікування, з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі явищ з боку шлунково-кишкового тракту. При появі кровотечі або виразки у шлунково-кишковому тракті застосування німесуліду слід припинити.

Німесулід слід застосовувати з обережністю пацієнтам з розладами травного тракту, в тому числі пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею, виразковим колітом чи хворобою Крона в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, такі антикоагулянти, як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, або такі антитромбоцитарні засоби, як ацетилсаліцилова кислота, потрібно поінформувати про необхідність дотримуватись обережності.

У разі виникнення у пацієнтів, які отримують німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування слід припинити.

НПЗЗ з обережністю слід призначати хворим зі шлунково-кишковим захворюванням (виразковим колітом, хворобою Крона) в анамнезі, оскільки можливе його загострення (див. розділ «Побічні реакції»). Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як пероральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, може спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну системи.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі потребують відповідного спостереження і консультації лікаря, оскільки повідомлялося про затримку рідини та набряки внаслідок терапії НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та при довготривалому лікуванні, може бути пов’язане з незначним збільшенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. Для виключення такого ризику при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярним захворюванням слід лікувати німесулідом лише після ретельної оцінки стану. Подібну оцінку слід проводити перед початком довготривалого лікування хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні.

Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із геморагічним діатезом (див. також розділ «Протипоказання»). Однак лікарський засіб Німід® не може замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на нирки.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю потрібно дотримуватися обережності, оскільки застосування німесуліду може призвести до погіршення ниркової функції. У разі погіршення лікування слід припинити (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку може бути підвищена частота виникнення побічних реакцій на НПЗЗ, особливо кровотеч та перфорацій у травному тракті, у деяких випадках навіть з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»), а також порушення функції нирок, серця та печінки,

тому рекомендується відповідне клінічне спостереження.

Шкірні реакції.

Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з них смертельно небезпечні, у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, пов'язані із застосуванням НПЗЗ (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, що до найбільшого ризику виникнення таких реакцій пацієнти схильні на початку курсу лікування: у більшості випадків реакції з'являються протягом першого місяця терапії. Німесулід слід відмінити при першій появі ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок або будь-яких інших проявів гіперчутливості.

При застосуванні німесуліду повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу (ФМВ). Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були пов'язані з німесулідом випадки ФМВ (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на фертильність.

Застосування лікарського засобу Німід® може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується жінкам, які планують вагітність. Жінкам, яким складно завагітніти, або тим, хто перебуває на обстеженні з приводу безпліддя, слід розглянути відміну лікарського засобу Німід® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій у кількості менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування німесуліду протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення синтезу простагландинів може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування інгібіторів синтезу простагландинів може збільшити ризик викидня та виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищується з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості терапії.

У тварин застосування інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і підвищення смертності ембріона або плода. Крім того, повідомлялося про те, що у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота виникнення різних вад плода, у тому числі серцево-судинної системи.

Застосування німесуліду з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після прийому препарату у

другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому під час першого та другого триместру вагітності німесулід не слід приймати без крайньої необхідності. У разі застосування німесуліду жінкам, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути у разі впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Вагітним слід припинити застосування німесуліду, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

У третьому триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть призвести до розвитку у плода:

• пневмокардіального токсичного ураження (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище);

У матері в кінці вагітності та новонародженого можливе:

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

• пригнічення скорочувальної діяльності матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко людини. Німесулід протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання» і доклінічні дані з безпеки).

Фертильність.

Як і інші НПЗЗ, лікарські засоби, що містять німесулід, не рекомендуються жінкам, які намагаються завагітніти (див. розділ «Особливості застосування»). Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід припинити застосування німесуліду.

Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, лікар має бути поінформований про це.

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

Дослідження впливу лікарських засобів, що містять німесулід, на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводились, однак пацієнтам, які відчувають запаморочення, вертиго чи сонливість після прийому німесуліду, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 діб.

Дорослі. 1 таблетка (100 мг німесуліду) 2 рази на добу після їди.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують зниження добової дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Лікарські засоби, що містять німесулід, протипоказані дітям віком до 12 років (див. також розділ «Протипоказання»). Враховуючи фармакокінетичний профіль у дорослих та фармакодинамічні характеристики німесуліду, корекція дози дітям віком від 12 до 18 років не потрібна.

Порушення функції нирок. Враховуючи фармакокінетику, пацієнтам із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікарський засіб Німід® протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Ймовірність виникнення побічних реакцій можна мінімізувати шляхом застосування лікарського засобу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб Німід® протипоказаний дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання та біль в епігастральній ділянці, які, як правило, є оборотними при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Рідко можливі артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. При застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ повідомлялося про анафілактоїдні реакції, які можуть виникати при передозуванні. У разі передозування НПЗЗ пацієнтам слід забезпечити симптоматичне та підтримуюче лікування. Специфічних антидотів немає. Інформації стосовно виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги його високий ступінь зв’язування з білками плазми (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним при передозуванні. За наявності симптомів або у разі сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна призначити викликання блювання та/або активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, залуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв’язку з високим ступенем зв’язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції вказані на підставі даних контрольованих клінічних досліджень* та постмаркетингових спостережень з такою класифікацією частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), у тому числі рідкісні випадки, частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем	Рідко	Анемія*, еозинофілія*
	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Підвищена чутливість*
	Дуже рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Рідко	Гіперкаліємія*
Психічні розлади	Рідко	Відчуття страху*, нервовість*, нічні жахливі сновидіння*
Розлади з боку нервової системи	Нечасто	Запаморочення*
	Дуже рідко	Головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рея)
Розлади з боку органів зору	Рідко	Нечіткий зір*
	Дуже рідко	Порушення зору
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Дуже рідко	Вертиго (запаморочення)
Серцеві розлади	Рідко	Тахікардія*
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпертензія*
	Рідко	Геморагія*, лабільність артеріального тиску*, припливи*
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка*
	Дуже рідко	Астма, бронхоспазм
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Діарея*, нудота*, блювання*
	Нечасто	Запор*, здуття живота*, кровотеча у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки, виразка та перфорація шлунка
	Дуже рідко	Гастрит*, біль у животі, диспепсія, стоматит, мелена
Гепатобіліарні розлади (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто	Збільшення рівня ферментів печінки*
	Дуже рідко	Гепатит, фульмінантний гепатит (у тому числі з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Свербіж*, висип*, підвищена пітливість*
	Рідко	Еритема*, дерматит*
	Дуже рідко	Кропив’янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз

	Частота невідома	Фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»)
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Рідко	Дизурія*, гематурія*
	Дуже рідко	Затримка сечовипускання*, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит
Загальні розлади та місцеві реакції	Нечасто	Набряк*
	Рідко	Нездужання*, астенія*
	Дуже рідко	Гіпотермія

* Частота визначається за результатами клінічного дослідження

Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорації або кровотечі у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування лікарських засобів, що містять німесулід, повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, здуття живота, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). Рідше спостерігався гастрит. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності у зв’язку з лікуванням НПЗЗ. Дуже рідко повідомлялося про бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Клінічні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого лікування, можуть призвести до незначного підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці № 10 (10×1).

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці, по 10 упаковок у коробці № 100 (10×1×10).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД®

(NIMID®)

Склад:

діюча речовина: німесулід (nimesulide);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки світло-жовтого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати.

Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) зі знеболювальною та жарознижувальною властивостями, котрий діє як інгібітор ферменту циклооксигенази, що відповідає за синтез простагландинів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі. Після застосування одноразової дози, що становить 100 мг німесуліду, у дорослих максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години і складає 3–4 мг/л.

Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) становить 20–35 мг×год/л. Не було відмічено жодної статистично значущої різниці між цими показниками та такими показниками після прийому 100 мг німесуліду двічі на добу протягом 7 днів. До 97,5 % німесуліду зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація та елімінація

Німесулід активно метаболізується у печінці різними шляхами, у тому числі за участю ізоферменту цитохрому Р450 CYP2C9. Тому існує загроза виникнення лікарської взаємодії при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також є фармакологічно активною. Час до виявлення цього метаболіту в циркулюючій крові є коротким (близько 0,8 години), але константа реакції його утворення невисока і значно менша, ніж коефіцієнт абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід є єдиним метаболітом, що виявляється у плазмі крові та майже повністю перебуває у зв'язаній формі. Період напіввиведення становить від 3,2 до 6 годин.

Німесулід виводиться в основному з сечею (близько 50 % від прийнятої дози). Лише 1–3 % виводиться в незміненому вигляді. Гідроксинімесулід – основний метаболіт, що виявляється виключно у вигляді глюкуронату. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді.

Фармакокінетичний профіль німесуліду в осіб літнього віку при одноразовому та повторному прийомі не змінюється.

У короткостроковому експериментальному дослідженні, що проводилося за участю пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) і здорових добровольців, максимальна концентрація німесуліду та його основного метаболіту в плазмі хворих була не вища, ніж концентрація у здорових добровольців. AUC і період напіввиведення у пацієнтів з порушенням функції нирок були на 50 % більші, але завжди знаходилися в межах діапазону фармакокінетичних показників, що спостерігалися у здорових добровольців, які приймали німесулід. Повторне застосування не призводило до кумуляції.

Німесулід протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, отримані в стандартних дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенної дії, не виявили особливої небезпеки для людини. У дослідженнях токсичності при повторному прийомі німесулід виявляв шлунково-кишкову, ниркову і печінкову токсичність. У дослідженнях репродуктивної токсичності при призначенні самкам препарату в дозах, що не чинять токсичної дії, ембріотоксичні та тератогенні ефекти (вади розвитку скелета, дилатація шлуночків мозку) спостерігалися у кроликів, але не у щурів. У щурів спостерігалися підвищена смертність потомства у ранньому постнатальному періоді та побічні реакції щодо фертильності.

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.

Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гіперергічні реакції в анамнезі (наприклад, бронхоспазм, риніт, кропив’янка) у зв’язку із застосуванням 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.

Пептична виразка у фазі загострення чи наявність в анамнезі кровотечі у травному тракті, виразки, або перфорації.

Цереброваскулярна кровотеча або інші крововиливи, а також захворювання, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Гарячка та/або грипоподібні симптоми.

Дитячий вік до 12 років.

Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди. Кортикостероїди можуть підвищувати ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) збільшують ризик виникнення виразки або кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікуванні німесулідом пацієнтів, які приймають варфарин чи подібні антикоагулянти або ацетилсаліцилову кислоту, існує підвищений ризик виникнення ускладнень у вигляді кровотеч. Тому така комбінація не рекомендується (див. також розділ «Особливості застосування») та протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції (див. також розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи ангіотензину II (ААІІ). НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих зі зниженою функцією нирок (наприклад у зневоднених хворих або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною. Появу таких взаємодій слід враховувати у пацієнтів, яким доводиться застосовувати лікарські засоби, що містять німесулід, разом з інгібіторами АПФ чи ААІІ. Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід проаналізувати необхідність контролю ниркової функції після початку супутнього лікування та періодичного спостереження після його припинення.

Інші нестероїдні протизапальні засоби (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: вплив німесуліду на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Фуросемід. У здорових добровольців німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію і зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час» (AUC) та кумулятивної екскреції фуросеміду без змін його ниркового кліренсу. Сумісне застосування фуросеміду та лікарських засобів, що містять німесулід, хворим із порушенням ниркової або серцевої функції потребує обережності (див. розділ «Особливості

застосування»).

Літій. Були повідомлення про те, що НПЗЗ знижують кліренс літію, що призводить до збільшення його рівня в плазмі та токсичності літію. У разі призначення німесуліду пацієнту, який отримує терапію препаратами літію, слід ретельно контролювати рівень літію в плазмі.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику німесуліду.

Дослідження *in vitro* показали, що німесулід витісняється з місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Однак, незважаючи на можливий вплив на його концентрацію у плазмі крові, такі взаємодії не мають клінічної значущості.

Інші взаємодії.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (а саме комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) також були досліджені *in vivo*. Жодних клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. Плазматичні концентрації лікарських засобів, що є субстратами цього ферменту, можуть підвищуватися при їх одночасному застосуванні з лікарським засобом Німід®. Потрібно дотримуватися обережності у разі, коли німесулід застосовується менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

У зв'язку із впливом на ниркові простагландини такі інгібітори синтетаз простагландинів, як німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Особливості застосування.

Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і про ризики з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи нижче).

При відсутності ефективності лікування терапію препаратом слід припинити.

Слід уникати супутнього застосування німесуліду з НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Під час терапії лікарським засобом Німід® пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від застосування інших аналгетиків.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних лікарських засобів та утримуватися від вживання алкоголю.

Застосування НПЗЗ може маскувати гарячку, пов'язану з фоновою бактеріальною інфекцією.

Вплив на печінку.

Рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку печінки, пов'язані із застосуванням німесуліду,

у тому числі дуже рідко – про випадки з летальним наслідком (див. також розділ «Побічні реакції»). Хворі, у яких при лікуванні німесулідом спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, наприклад анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втомлюваність, темний колір сечі, або хворі, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від нормальних значень, повинні припинити терапію. Таким хворим не слід повторно призначати німесулід.

Повідомлялося про ураження печінки, у більшості випадків оборотне, після короткочасного впливу лікарського засобу.

Пацієнтам, які застосовують німесулід і у яких з'явилася гарячка та/або грипоподібні симптоми, слід припинити лікування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Повідомлялося про кровотечу або виразку/перфорацію у травному тракті (з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування всіма НПЗЗ. Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації збільшується при підвищенні доз НПЗЗ у хворих з виразкою в анамнезі, особливо коли вона ускладнена кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози. Для цих пацієнтів, а також для тих, хто потребує одночасного застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість комбінованої терапії із захисними речовинами, наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі з токсичним ураженням травного тракту в анамнезі, насамперед пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (надто про шлунково-кишкову кровотечу), особливо на початкових стадіях лікування.

Поява кровотечі або виразки/перфорації у травному тракті можлива у будь-який час протягом лікування, з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі явищ з боку шлунково-кишкового тракту. При появі кровотечі або виразки у шлунково-кишковому тракті застосування німесуліду слід припинити.

Німесулід слід застосовувати з обережністю пацієнтам з розладами травного тракту, в тому числі пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею, виразковим колітом чи хворобою Крона в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, такі антикоагулянти, як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, або такі антитромбоцитарні засоби, як ацетилсаліцилова кислота, потрібно поінформувати про необхідність дотримуватись обережності.

У разі виникнення у пацієнтів, які отримують німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування слід припинити.

НПЗЗ з обережністю слід призначати хворим зі шлунково-кишковим захворюванням

(виразковим колітом, хворобою Крона) в анамнезі, оскільки можливе його загострення (див. розділ «Побічні реакції»). Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як пероральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, може спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну системи.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі потребують відповідного спостереження і консультації лікаря, оскільки повідомлялося про затримку рідини та набряки внаслідок терапії НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та при довготривалому лікуванні, може бути пов'язане з незначним збільшенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. Для виключення такого ризику при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярним захворюванням слід лікувати німесулідом лише після ретельної оцінки стану. Подібну оцінку слід проводити перед початком довготривалого лікування хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні.

Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із геморагічним діатезом (див. також розділ «Протипоказання»). Однак лікарський засіб Німід® не може замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на нирки.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю потрібно дотримуватися обережності, оскільки застосування німесуліду може призвести до погіршення ниркової функції. У разі погіршення лікування слід припинити (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку може бути підвищена частота виникнення побічних реакцій на НПЗЗ, особливо кровотеч та перфорацій у травному тракті, у деяких випадках навіть з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»), а також порушення функції нирок, серця та печінки, тому рекомендується відповідне клінічне спостереження.

Шкірні реакції.

Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з них смертельно небезпечні, у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, пов'язані із застосуванням НПЗЗ (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, що до найбільшого ризику виникнення таких реакцій пацієнти схильні на початку курсу лікування: у більшості випадків реакції з'являються протягом першого місяця терапії. Німесулід слід відмінити при першій появі ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок або будь-яких

інших проявів гіперчутливості.

При застосуванні німесуліду повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу (ФМВ). Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були пов’язані з німесулідом випадки ФМВ (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на фертильність.

Застосування лікарського засобу Німід® може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується жінкам, які планують вагітність. Жінкам, яким складно завагітніти, або тим, хто перебуває на обстеженні з приводу безпліддя, слід розглянути відміну лікарського засобу Німід® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій у кількості менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування німесуліду протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення синтезу простагландинів може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування інгібіторів синтезу простагландинів може збільшити ризик викидня та виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищується з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості терапії.

У тварин застосування інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і підвищення смертності ембріона або плода. Крім того, повідомлялося про те, що у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота виникнення різних вад плода, у тому числі серцево-судинної системи.

Застосування німесуліду з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після прийому препарату у другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому під час першого та другого триместру вагітності німесулід не слід приймати без крайньої необхідності. У разі застосування німесуліду жінкам, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути у разі впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Вагітним слід припинити застосування німесуліду, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

У третьому триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть призвести до розвитку у плода:

• пневмокардіального токсичного ураження (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище);

У матері в кінці вагітності та новонародженого можливе:

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

• пригнічення скорочувальної діяльності матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко людини. Німесулід протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання» і доклінічні дані з безпеки).

Фертильність.

Як і інші НПЗЗ, лікарські засоби, що містять німесулід, не рекомендуються жінкам, які намагаються завагітніти (див. розділ «Особливості застосування»). Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід припинити застосування німесуліду.

Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, лікар має бути поінформований про це.

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

Дослідження впливу лікарських засобів, що містять німесулід, на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводились, однак пацієнтам, які відчувають запаморочення, вертиго чи сонливість після прийому німесуліду, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 діб.

Дорослі. 1 таблетка (100 мг німесуліду) 2 рази на добу після їди.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують зниження добової дози (див.

розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Лікарські засоби, що містять німесулід, протипоказані дітям віком до 12 років (див. також розділ «Протипоказання»). Враховуючи фармакокінетичний профіль у дорослих та фармакодинамічні характеристики німесуліду, корекція дози дітям віком від 12 до 18 років не потрібна.

Порушення функції нирок. Враховуючи фармакокінетику, пацієнтам із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікарський засіб Німід® протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Ймовірність виникнення побічних реакцій можна мінімізувати шляхом застосування лікарського засобу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб Німід® протипоказаний дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання та біль в епігастральній ділянці, які, як правило, є оборотними при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Рідко можливі артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. При застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ повідомлялося про анафілактоїдні реакції, які можуть виникати при передозуванні. У разі передозування НПЗЗ пацієнтам слід забезпечити симптоматичне та підтримуюче лікування. Специфічних антидотів немає. Інформації стосовно виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги його високий ступінь зв’язування з білками плазми (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним при передозуванні. За наявності симптомів або у разі сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна призначити викликання блювання та/або активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, залуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв’язку з високим ступенем зв’язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції вказані на підставі даних контрольованих клінічних досліджень* та постмаркетингових спостережень з такою класифікацією частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), у тому числі рідкісні випадки, частота невідома (неможливо оцінити за

наявними даними).

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем	Рідко	Анемія*, еозинофілія*
	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Підвищена чутливість*
	Дуже рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Рідко	Гіперкаліємія*
Психічні розлади	Рідко	Відчуття страху*, нервовість*, нічні жахливі сновидіння*
Розлади з боку нервової системи	Нечасто	Запаморочення*
	Дуже рідко	Головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рея)
Розлади з боку органів зору	Рідко	Нечіткий зір*
	Дуже рідко	Порушення зору
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Дуже рідко	Вертиго (запаморочення)
Серцеві розлади	Рідко	Тахікардія*
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпертензія*
	Рідко	Геморагія*, лабільність артеріального тиску*, припливи*
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка*
	Дуже рідко	Астма, бронхоспазм
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Діарея*, нудота*, блювання*
	Нечасто	Запор*, здуття живота*, кровотеча у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки, виразка та перфорація шлунка
	Дуже рідко	Гастрит*, біль у животі, диспепсія, стоматит, мелена
Гепатобіліарні розлади (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто	Збільшення рівня ферментів печінки*
	Дуже рідко	Гепатит, фульмінантний гепатит (у тому числі з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Свербіж*, висип*, підвищена пітливість*
	Рідко	Еритема*, дерматит*
	Дуже рідко	Кропив’янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
	Частота невідома	Фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»)
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Рідко	Дизурія*, гематурія*
	Дуже рідко	Затримка сечовипускання*, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит

Загальні розлади та місцеві реакції	Нечасто	Набряк*
	Рідко	Нездужання*, астенія*
	Дуже рідко	Гіпотермія

* Частота визначається за результатами клінічного дослідження

Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорації або кровотечі у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування лікарських засобів, що містять німесулід, повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, здуття живота, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). Рідше спостерігався гастрит. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності у зв’язку з лікуванням НПЗЗ. Дуже рідко повідомлялося про бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Клінічні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого лікування, можуть призвести до незначного підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці № 10 (10×1).

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці, по 10 упаковок у коробці № 100 (10×1×10).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД®

(NIMID®)

Склад:

діюча речовина: німесулід (nimesulide);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки світло-жовтого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати.

Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) зі знеболювальною та жарознижувальною властивостями, котрий діє як інгібітор ферменту циклооксигенази, що відповідає за синтез простагландинів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі. Після застосування одноразової дози, що становить 100 мг німесуліду, у дорослих максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години і складає 3–4 мг/л.

Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) становить 20–35 мг×год/л. Не було відмічено жодної статистично значущої різниці між цими показниками та такими показниками після прийому 100 мг німесуліду двічі на добу протягом 7 днів. До 97,5 % німесуліду зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація та елімінація

Німесулід активно метаболізується у печінці різними шляхами, у тому числі за участю ізоферменту цитохрому Р450 CYP2C9. Тому існує загроза виникнення лікарської взаємодії при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також є фармакологічно активною. Час до виявлення цього метаболіту в циркулюючій крові є коротким (близько 0,8 години), але константа реакції його утворення невисока і значно менша, ніж коефіцієнт абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід є єдиним метаболітом, що виявляється у плазмі крові та майже повністю перебуває у зв'язаній формі. Період напіввиведення становить від 3,2 до 6 годин.

Німесулід виводиться в основному з сечею (близько 50 % від прийнятої дози). Лише 1–3 % виводиться в незміненому вигляді. Гідроксинімесулід – основний метаболіт, що виявляється виключно у вигляді глюкуронату. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді.

Фармакокінетичний профіль німесуліду в осіб літнього віку при одноразовому та повторному прийомі не змінюється.

У короткостроковому експериментальному дослідженні, що проводилося за участю пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) і здорових добровольців, максимальна концентрація німесуліду та його основного метаболіту в плазмі хворих була не вища, ніж концентрація у здорових добровольців. AUC і період напіввиведення у пацієнтів з порушенням функції нирок були на 50 % більші, але завжди знаходилися в межах діапазону фармакокінетичних показників, що спостерігалися у здорових добровольців, які приймали німесулід. Повторне застосування не призводило до кумуляції.

Німесулід протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, отримані в стандартних дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенної дії, не виявили особливої небезпеки для людини. У дослідженнях токсичності при повторному прийомі німесулід виявляв шлунково-кишкову, ниркову і печінкову токсичність. У дослідженнях репродуктивної токсичності при призначенні самкам препарату в дозах, що не чинять токсичної дії, ембріотоксичні та тератогенні ефекти (вади розвитку скелета, дилатація шлуночків мозку) спостерігалися у кроликів, але не у щурів. У щурів спостерігалися підвищена смертність потомства у ранньому постнатальному періоді та побічні реакції щодо фертильності.

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.

Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гіперергічні реакції в анамнезі (наприклад, бронхоспазм, риніт, кропив’янка) у зв’язку із застосуванням 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.

Пептична виразка у фазі загострення чи наявність в анамнезі кровотечі у травному тракті, виразки, або перфорації.

Цереброваскулярна кровотеча або інші крововиливи, а також захворювання, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Гарячка та/або грипоподібні симптоми.

Дитячий вік до 12 років.

Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди. Кортикостероїди можуть підвищувати ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) збільшують ризик виникнення виразки або кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікуванні німесулідом пацієнтів, які приймають варфарин чи подібні антикоагулянти або ацетилсаліцилову кислоту, існує підвищений ризик виникнення ускладнень у вигляді кровотеч. Тому така комбінація не рекомендується (див. також розділ «Особливості застосування») та протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції (див. також розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи ангіотензину II (ААІІ). НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих зі зниженою функцією нирок (наприклад у зневоднених хворих або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною. Появу таких взаємодій слід враховувати у пацієнтів, яким доводиться застосовувати лікарські засоби, що містять німесулід, разом з інгібіторами АПФ чи ААІІ. Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід проаналізувати необхідність контролю ниркової функції після початку супутнього лікування та періодичного спостереження після його припинення.

Інші нестероїдні протизапальні засоби (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: вплив німесуліду на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Фуросемід. У здорових добровольців німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію і зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час» (AUC) та кумулятивної екскреції фуросеміду без змін його ниркового кліренсу. Сумісне застосування фуросеміду та лікарських засобів, що містять німесулід, хворим із порушенням ниркової або серцевої функції потребує обережності (див. розділ «Особливості

застосування»).

Літій. Були повідомлення про те, що НПЗЗ знижують кліренс літію, що призводить до збільшення його рівня в плазмі та токсичності літію. У разі призначення німесуліду пацієнту, який отримує терапію препаратами літію, слід ретельно контролювати рівень літію в плазмі.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику німесуліду.

Дослідження *in vitro* показали, що німесулід витісняється з місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Однак, незважаючи на можливий вплив на його концентрацію у плазмі крові, такі взаємодії не мають клінічної значущості.

Інші взаємодії.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (а саме комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) також були досліджені *in vivo*. Жодних клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. Плазматичні концентрації лікарських засобів, що є субстратами цього ферменту, можуть підвищуватися при їх одночасному застосуванні з лікарським засобом Німід®. Потрібно дотримуватися обережності у разі, коли німесулід застосовується менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

У зв'язку із впливом на ниркові простагландини такі інгібітори синтетаз простагландинів, як німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Особливості застосування.

Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і про ризики з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи нижче).

При відсутності ефективності лікування терапію препаратом слід припинити.

Слід уникати супутнього застосування німесуліду з НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Під час терапії лікарським засобом Німід® пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від застосування інших аналгетиків.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних лікарських засобів та утримуватися від вживання алкоголю.

Застосування НПЗЗ може маскувати гарячку, пов'язану з фоновою бактеріальною інфекцією.

Вплив на печінку.

Рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку печінки, пов'язані із застосуванням німесуліду,

у тому числі дуже рідко – про випадки з летальним наслідком (див. також розділ «Побічні реакції»). Хворі, у яких при лікуванні німесулідом спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, наприклад анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втомлюваність, темний колір сечі, або хворі, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від нормальних значень, повинні припинити терапію. Таким хворим не слід повторно призначати німесулід.

Повідомлялося про ураження печінки, у більшості випадків оборотне, після короткочасного впливу лікарського засобу.

Пацієнтам, які застосовують німесулід і у яких з'явилася гарячка та/або грипоподібні симптоми, слід припинити лікування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Повідомлялося про кровотечу або виразку/перфорацію у травному тракті (з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування всіма НПЗЗ. Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації збільшується при підвищенні доз НПЗЗ у хворих з виразкою в анамнезі, особливо коли вона ускладнена кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози. Для цих пацієнтів, а також для тих, хто потребує одночасного застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість комбінованої терапії із захисними речовинами, наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі з токсичним ураженням травного тракту в анамнезі, насамперед пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (надто про шлунково-кишкову кровотечу), особливо на початкових стадіях лікування.

Поява кровотечі або виразки/перфорації у травному тракті можлива у будь-який час протягом лікування, з або без симптомів-передвісників чи наявності в анамнезі явищ з боку шлунково-кишкового тракту. При появі кровотечі або виразки у шлунково-кишковому тракті застосування німесуліду слід припинити.

Німесулід слід застосовувати з обережністю пацієнтам з розладами травного тракту, в тому числі пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею, виразковим колітом чи хворобою Крона в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, такі антикоагулянти, як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, або такі антитромбоцитарні засоби, як ацетилсаліцилова кислота, потрібно поінформувати про необхідність дотримуватись обережності.

У разі виникнення у пацієнтів, які отримують німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування слід припинити.

НПЗЗ з обережністю слід призначати хворим зі шлунково-кишковим захворюванням

(виразковим колітом, хворобою Крона) в анамнезі, оскільки можливе його загострення (див. розділ «Побічні реакції»). Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як пероральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, може спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну системи.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі потребують відповідного спостереження і консультації лікаря, оскільки повідомлялося про затримку рідини та набряки внаслідок терапії НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та при довготривалому лікуванні, може бути пов'язане з незначним збільшенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. Для виключення такого ризику при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярним захворюванням слід лікувати німесулідом лише після ретельної оцінки стану. Подібну оцінку слід проводити перед початком довготривалого лікування хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні.

Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із геморагічним діатезом (див. також розділ «Протипоказання»). Однак лікарський засіб Німід® не може замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на нирки.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю потрібно дотримуватися обережності, оскільки застосування німесуліду може призвести до погіршення ниркової функції. У разі погіршення лікування слід припинити (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку може бути підвищена частота виникнення побічних реакцій на НПЗЗ, особливо кровотеч та перфорацій у травному тракті, у деяких випадках навіть з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»), а також порушення функції нирок, серця та печінки, тому рекомендується відповідне клінічне спостереження.

Шкірні реакції.

Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з них смертельно небезпечні, у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, пов'язані із застосуванням НПЗЗ (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, що до найбільшого ризику виникнення таких реакцій пацієнти схильні на початку курсу лікування: у більшості випадків реакції з'являються протягом першого місяця терапії. Німесулід слід відмінити при першій появі ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок або будь-яких

інших проявів гіперчутливості.

При застосуванні німесуліду повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу (ФМВ). Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були пов’язані з німесулідом випадки ФМВ (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на фертильність.

Застосування лікарського засобу Німід® може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується жінкам, які планують вагітність. Жінкам, яким складно завагітніти, або тим, хто перебуває на обстеженні з приводу безпліддя, слід розглянути відміну лікарського засобу Німід® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій у кількості менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування німесуліду протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення синтезу простагландинів може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування інгібіторів синтезу простагландинів може збільшити ризик викидня та виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищується з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості терапії.

У тварин застосування інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і підвищення смертності ембріона або плода. Крім того, повідомлялося про те, що у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота виникнення різних вад плода, у тому числі серцево-судинної системи.

Застосування німесуліду з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після прийому препарату у другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому під час першого та другого триместру вагітності німесулід не слід приймати без крайньої необхідності. У разі застосування німесуліду жінкам, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути у разі впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Вагітним слід припинити застосування німесуліду, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

У третьому триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть призвести до розвитку у плода:

• пневмокардіального токсичного ураження (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище);

У матері в кінці вагітності та новонародженого можливе:

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

• пригнічення скорочувальної діяльності матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко людини. Німесулід протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання» і доклінічні дані з безпеки).

Фертильність.

Як і інші НПЗЗ, лікарські засоби, що містять німесулід, не рекомендуються жінкам, які намагаються завагітніти (див. розділ «Особливості застосування»). Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід припинити застосування німесуліду.

Якщо вагітність встановлена під час застосування німесуліду, лікар має бути поінформований про це.

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

Дослідження впливу лікарських засобів, що містять німесулід, на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводились, однак пацієнтам, які відчувають запаморочення, вертиго чи сонливість після прийому німесуліду, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 діб.

Дорослі. 1 таблетка (100 мг німесуліду) 2 рази на добу після їди.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують зниження добової дози (див.

розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Лікарські засоби, що містять німесулід, протипоказані дітям віком до 12 років (див. також розділ «Протипоказання»). Враховуючи фармакокінетичний профіль у дорослих та фармакодинамічні характеристики німесуліду, корекція дози дітям віком від 12 до 18 років не потрібна.

Порушення функції нирок. Враховуючи фармакокінетику, пацієнтам із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікарський засіб Німід® протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Ймовірність виникнення побічних реакцій можна мінімізувати шляхом застосування лікарського засобу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб Німід® протипоказаний дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання та біль в епігастральній ділянці, які, як правило, є оборотними при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Рідко можливі артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. При застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ повідомлялося про анафілактоїдні реакції, які можуть виникати при передозуванні. У разі передозування НПЗЗ пацієнтам слід забезпечити симптоматичне та підтримуюче лікування. Специфічних антидотів немає. Інформації стосовно виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги його високий ступінь зв’язування з білками плазми (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним при передозуванні. За наявності симптомів або у разі сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна призначити викликання блювання та/або активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, залуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв’язку з високим ступенем зв’язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції вказані на підставі даних контрольованих клінічних досліджень* та постмаркетингових спостережень з такою класифікацією частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), у тому числі рідкісні випадки, частота невідома (неможливо оцінити за

наявними даними).

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем	Рідко	Анемія*, еозинофілія*
	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Підвищена чутливість*
	Дуже рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Рідко	Гіперкаліємія*
Психічні розлади	Рідко	Відчуття страху*, нервовість*, нічні жахливі сновидіння*
Розлади з боку нервової системи	Нечасто	Запаморочення*
	Дуже рідко	Головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рея)
Розлади з боку органів зору	Рідко	Нечіткий зір*
	Дуже рідко	Порушення зору
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Дуже рідко	Вертиго (запаморочення)
Серцеві розлади	Рідко	Тахікардія*
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпертензія*
	Рідко	Геморагія*, лабільність артеріального тиску*, припливи*
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка*
	Дуже рідко	Астма, бронхоспазм
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Діарея*, нудота*, блювання*
	Нечасто	Запор*, здуття живота*, кровотеча у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки, виразка та перфорація шлунка
	Дуже рідко	Гастрит*, біль у животі, диспепсія, стоматит, мелена
Гепатобіліарні розлади (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто	Збільшення рівня ферментів печінки*
	Дуже рідко	Гепатит, фульмінантний гепатит (у тому числі з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Свербіж*, висип*, підвищена пітливість*
	Рідко	Еритема*, дерматит*
	Дуже рідко	Кропив’янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
	Частота невідома	Фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»)
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Рідко	Дизурія*, гематурія*
	Дуже рідко	Затримка сечовипускання*, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит

Загальні розлади та місцеві реакції	Нечасто	Набряк*
	Рідко	Нездужання*, астенія*
	Дуже рідко	Гіпотермія

* Частота визначається за результатами клінічного дослідження

Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорації або кровотечі у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування лікарських засобів, що містять німесулід, повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, здуття живота, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). Рідше спостерігався гастрит. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності у зв'язку з лікуванням НПЗЗ. Дуже рідко повідомлялося про бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Клінічні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого лікування, можуть призвести до незначного підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці № 10 (10×1).

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці № 100 (10×10).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.