ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД® ФОРТЕ

(NIMID® FORTE)

Склад:

діючі речовини: німесулід (nimesulide), тизанідину гідрохлорид (tizanidine hydrochloride);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг, тизанідину гідрохлориду у перерахуванні на тизанідин 2 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, гладкі з одного боку та з тисненням «NF» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німід® Форте є комбінованим препаратом, що поєднує два лікарські засоби: нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) групи метансульфонанілідів – німесулід та релаксант скелетної мускулатури центральної дії – тизанідин.

Механізм дії німесуліду.

Німесулід проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесуліду зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази.

Механізм дії тизанідину.

Тизанідин – міорелаксант центральної дії, основним місцем дії якого є спинний мозок.

Стимулюючи пресинаптичні α-2-адрено-рецептори, він пригнічує вивільнення амінокислот, які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Унаслідок цього у спинному мозку пригнічується полісинаптична передача сигналу, який відповідає за надмірний тонус м’язів на рівні міжнейронних зв’язків, і тонус м’язів знижується. Тизанідин є ефективним як при гострих болісних спазмах м’язів, так і при хронічній спастичності спинномозкового та церебрального походження. Він знижує опір пасивним рухам, пригнічує спазм та клонічні судоми та покращує силу активних скорочень м’язів.

Фармакокінетика.

Німесулід.

В організмі людини німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2-3 години. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р 450. Основним метаболітом є парагідроксипохідне, яке також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться з організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється.

Тизанідин.

Тизанідин швидко всмоктується. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1 годину після застосування. Середня абсолютна біодоступність становить 34 %. Зв’язування з білками плазми становить 30 %. Препарат зазнає швидкого та екстенсивного метаболізму у печінці. Метаболіти неактивні. Вони виводяться переважно нирками (70 %), у незміненому вигляді виводиться близько 2,7 % тизанідину.

У хворих із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 25 мл/хв) середнє значення максимальної концентрації у плазмі удвічі перевищує цей показник у здорових добровольців, а кінцевий період напіввиведення подовжується приблизно до 14 годин, внаслідок чого площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зростає у середньому у 6 разів.

Тизанідин метаболізується ізоферментом CYP1A2 у печінці. У пацієнтів із порушеннями функції печінки можуть проявлятися більш високі концентрації субстанції у плазмі крові.

Фармакокінетичні дані стосовно пацієнтів літнього віку обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий біль, спричинений спазмом скелетних м’язів. Хвороба Бехтерева. Вертеброалгії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

- Реакції підвищеної чутливості (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ в анамнезі.
- Пептична виразка у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті.
- Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ.
- Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю.
- Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі; одночасне застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичною дією.
- Порушення функції печінки.
- Тяжкі порушення згортання крові.
- Тяжка серцева недостатність.
- Тяжке порушення функції нирок.
- Алкоголізм; наркотична залежність.
- Підвищена температура тіла та/або грипоподібні стани.
- Підозра на гостру хірургічну патологію.
- Одночасне застосування з потужними інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін та ципрофлоксацин.

· Дитячий вік.

· Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з німесулідом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди:

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

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): збільшується ризик виникнення кровотеч у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікування 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. розділ «Особливості застосування»), а хворим із тяжкими розладами коагуляції – протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (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 ниркової функції) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли хворий застосовує Німід® Форте сумісно з інгібіторами АПФ чи ААІІ.

Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід розглянути необхідність контролю функції нирок після початку супутнього лікування та потребу в періодичному моніторингу 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, а також 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 вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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 (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 одночасному застосуванні препарату Німід® Форте. 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.

Взаємодії, пов'язані з тизанідином.

Інгібітори CYP1A2: одночасне застосування відомих інгібіторів CYP1A2 може підвищити рівень тизанідину у плазмі крові.

Підвищення рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до появи симптомів передозування, таких як подовження інтервалу QT.

Індуктори CYP1A2: одночасне застосування відомих індукторів CYP1A2 може знижувати рівень тизанідину у плазмі крові. Зниження рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до зниження його терапевтичного ефекту.

Потужні інгібітори CYP1A2: одночасне застосування потужних інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін або ципрофлоксацин, з тизанідином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування тизанідину з флувоксаміном збільшує AUC тизанідину в 33 рази, тоді як одночасне застосування тизанідину з ципрофлоксацином збільшує AUC тизанідину в 10 разів. Це може призвести до клінічно значущого та довготривалого зниження артеріального тиску, що супроводжується сонливістю, запамороченням та зниженою психомоторною діяльністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші інгібітори CYP1A2: одночасне застосування тизанідину з іншими інгібіторами CYP1A2, такими як антиаритмічні препарати (аміодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, деякі фторхінолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральні контрацептиви та тиклопіридин, не рекомендоване.

Зростання рівня тизанідину у плазмі крові може проявлятися симптомами передозування, у тому числі подовженням інтервалу QT (див. розділ «Передозування»).

Антигіпертензивні препарати (включаючи діуретики): одночасне застосування з тизанідином може інколи спричинити артеріальну гіпотензію і брадикардію. У деяких пацієнтів, які отримували одночасне лікування антигіпертензивними препаратами, спостерігалися рикошетна артеріальна гіпертензія та рикошетна тахікардія при раптовій відміні тизанідину. В окремих випадках рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні тизанідину із лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT.

Рифампіцин: одночасне застосування тизанідину з рифампіцином може призвести до 50 % зниження концентрації тизанідину. Таким чином, терапевтичний ефект може бути знижений при застосуванні рифампіцину протягом терапії тизанідином, що може бути клінічно значущим для деяких пацієнтів. Тривалого одночасного застосування слід уникати, а якщо воно необхідне, то слід дуже обережно корегувати дозування. Ретельне коригування дози (підвищення дози) є необхідним у разі запланованого довгострокового комбінованого лікування.

Паління. Застосування тизанідину призводить до 30 % зниження його системного впливу у чоловіків, які палять (більше 10 цигарок на добу). Тривале застосування тизанідину чоловікам, які багато палять, потребує призначення більш високих його доз.

Лікарські засоби центральної дії (седативні та снодійні засоби (бензодіазепін або баклофен), деякі антигістамінні препарати, загальні анестетики та аналгетики, психотропні засоби,

наркотичні засоби): одночасне застосування з тизанідином може посилювати ефекти кожного з препаратів та посилювати снодійний ефект тизанідину.

Алкоголь: при терапії лікарським засобом Німід® Форте слід утриматися від вживання алкоголю, оскільки ефект тизанідину може непередбачено змінюватися та збільшується ризик виникнення побічних реакцій. Пригнічувальна дія алкоголю на центральну нервову систему може посилюватися тизанідином.

α-2 адренергічні агоністи (наприклад клонідин): слід уникати одночасного призначення тизанідину у зв'язку з потенційним адитивним гіпотензивним ефектом.

Особливості застосування.

Особливості застосування, пов'язані з німесулідом.

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 слід припинити.

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

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів 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 (із симптомами-передвісниками чи наявністю в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту або без таких), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування будь-яким 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. інформацію 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 із симптомами-передвісниками чи наявністю в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту або без таких можлива у будь-який час протягом лікування. 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, антикоагулянти, зокрема 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.

Є дані, що 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 німесулід 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 такого погіршення слід припинити лікування (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 німесуліду 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 препарату Німід® Форте (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливості застосування, пов’язані з тизанідином.

Одночасне застосування помірних CYP1A2-інгібіторів з тизанідином не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

Після раптової відміни тизанідину та/або при одночасному застосуванні гіпотензивних лікарських засобів у пацієнтів може спостерігатися феномен рикошету. За таких обставин у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Лікування тизанідином не слід

припиняти раптово, а тільки поступово знижуючи дозу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 25 мл/хв) системна експозиція тизанідину може бути до шести раз вищою, тому тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є протипоказанням до застосування препарату Німід® Форте (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлялося про печінкову недостатність, пов'язану із застосуванням тизанідину, однак у пацієнтів, які отримували добові дози до 12 мг, це спостерігалося рідко. У зв'язку з цим рекомендується контролювати функцію печінки у пацієнтів із клінічними симптомами, що вказують на печінкову недостатність (такими як нудота, втрата апетиту або підвищена втомлюваність невідомої етіології). Застосування препарату Німід® Форте слід припинити, якщо рівні АЛТ або АСТ у сироватці крові перевищують верхню межу норми у 3 рази і більше протягом тривалого періоду.

При застосуванні тизанідину повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку, дерматит, висипи, кропив'янку, свербіж та еритему. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів протягом одного чи двох днів після прийому першої дози тизанідину. У разі розвитку анафілаксії чи ангіоневротичного набряку з анафілактичним шоком чи задишкою застосування препарату Німід® Форте слід негайно припинити і призначити пацієнту належне лікування Артеріальна гіпотензія може виникнути під час застосування тизанідину, а також як результат лікарської взаємодії з інгібіторами CYP1A2 та/або антигіпертензивними препаратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Повідомлялося про тяжкі прояви артеріальної гіпотензії, такі як втрата свідомості та циркуляторний колапс.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні препарату Німід® Форте з засобами, які подовжують інтервал QT (такими як цизаприд, амітриптилін, азитроміцин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Обережність необхідна щодо пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або серцевою недостатністю. Слід регулярно проводити контроль ЕКГ на початку застосування препарату Німід® Форте таким пацієнтам.

Перед застосуванням цього препарату пацієнтам з міастенією гравіс необхідно ретельно оцінювати співвідношення ризик/користь.

Досвід застосування дітям та підліткам обмежений, і тому застосування препарату Німід® Форте не рекомендується цій категорії пацієнтів.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні цього препарату пацієнтам літнього віку.

Особливості застосування, пов'язані з лікарським засобом Німід® Форте.

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування німесуліду

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 та 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 статися невдовзі після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, є повідомлення про випадки звуження артеріальної протоки у плода після внутрішньоутробного впливу німесуліду у другому триместрі вагітності, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместрів вагітності німесулід не слід призначати, окрім випадків крайньої необхідності. Якщо німесулід застосовують жінки, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути після впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го тижня вагітності. Застосування німесуліду слід припинити, 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 і легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок (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.

Застосування тизанідину

Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність

до початку лікування тизанідином. Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що тизанідин є шкідливим для плода. Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають використовувати ефективні методи контрацепції (методи, які допускають вагітність менше ніж у 1 % випадків) протягом усього періоду лікування тизанідином і протягом одного дня після його припинення.

Дані щодо застосування тизанідину вагітним жінкам обмежені, тому його не слід призначати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Тизанідин не має тератогенного впливу на щурів та кролів, однак спричиняє утруднення пологів, підвищення пренатальної і постнатальної смертності, а також затримку розвитку плода у щурів.

Період годування груддю.

Застосування німесуліду

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

Застосування тизанідину

При застосуванні тизанідину у щурів і кролів тератогенної дії не спостерігалося. Слід враховувати ризик для дитини, яку годують груддю. Досліди на тваринах показали, що тизанідин проникає у грудне молоко у незначній кількості. Тому жінкам, які годують груддю, тизанідин призначати не слід.

Фертильність

Застосування німесуліду

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.

Застосування тизанідину

Не спостерігалося порушення фертильності у самців щурів, яким застосовували тизанідин у дозі 10 мг/кг на добу, та у самок щурів, яким застосовували препарат у дозі 3 мг/кг на добу. Зниження фертильності спостерігалося у самців щурів, які отримували тизанідин у дозі 30 мг/кг на добу, та у самок щурів, які отримували препарат у дозі 10 мг/кг на добу. При застосуванні цих доз також спостерігалися седація, втрата маси тіла та атаксія.

Жінки репродуктивного віку

Застосування тизанідину

Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку лікування тизанідином.

Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що тизанідин є шкідливим для плода. Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають використовувати ефективні методи контрацепції (методи, які допускають вагітність менше ніж у 1 % випадків) протягом усього періоду лікування тизанідином і протягом одного дня після його припинення.

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

Пов'язана з німесулідом

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.

Пов'язана з тизанідином

Навіть при призначенні за рекомендаціями тизанідин може спричинити сонливість, запаморочення та/або артеріальну гіпотензію, таким чином послаблюючи здатність пацієнта керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Ризики зростають при одночасному вживанні алкоголю.

Тому слід утримуватися від діяльності, що потребує високої концентрації уваги та швидкої реакції, наприклад від керування транспортними засобами або роботи з машинами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою запобігання виникненню та для послаблення прояву побічних реакцій препарат слід приймати протягом найкоротшого часу та в мінімально ефективній дозі. Призначати препарат слід тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Препарат приймати всередину після їди в один і той же час доби, запивати достатньою кількістю рідини.

Максимальна тривалість лікування – 15 діб.

Дорослі. По 1 таблетці 2 рази на добу – вранці та ввечері. Після досягнення знеболювального ефекту застосування препарату слід припинити.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Однак слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є протипоказанням до застосування препарату Німід® Форте (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® Форте протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування препарату протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям.

Передозування.

Передозування німесуліду

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. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ, 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 після сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна викликати блювання та/або призначити активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, підлуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв'язку з високим ступенем зв'язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Передозування тизанідину

Симптоми: нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, брадикардія, подовження інтервалу QT, запаморочення, міоз, респіраторний дистрес, кома, неспокій, сонливість.

Лікування: для виведення препарату з організму рекомендується багаторазове застосування високих доз активованого вугілля. Форсований діурез, можливо, прискорить виведення препарату. У подальшому проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з німесулідом

З боку кровоносної та лімфатичної систем: анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: підвищена чутливість, анафілаксія.

Порушення метаболізму: гіперкаліємія.

З боку психіки: відчуття страху, нервовість, нічні жахливі сновидіння.

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

З боку органів зору: нечіткість зору, розлади зору.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго (запаморочення).

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпертензія, геморагії, лабільність артеріального тиску, припливи, серцева недостатність, інфаркт.

З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: задишка, астма, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, запор, здуття живота, гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, виразковий стоматит, випорожнення чорного кольору (мелена), шлунково-кишкова кровотеча, виразка та перфорація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, блювання з кров'ю, загострення коліту та хвороби Крона.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, фульмінантний (миттєвий) гепатит (у тому числі випадки з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз, підвищення рівня печінкових ферментів.

З боку шкіри та її придатків: свербіж, шкірний висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, поліформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, утворення пухирів, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Загальні порушення: набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Побічні реакції, пов'язані з тизанідином.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: петехії або синці, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку і кропив'янку).

З боку психіки: безсоння, порушення сну, галюцинації, депресія, сплутаність свідомості, тривожність.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості, вертиго, безсоння, порушення сну, синкопальні стани (втрата свідомості, зомління), збудження, нервозність, парестезії, головний біль, дизартрія, інсульт.

З боку органів зору: затуманення зору, порушення акомодації.

З боку серцево-судинної системи: незначне зниження артеріального тиску, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, рикошетна артеріальна гіпертензія та тахікардія (див.

розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), брадикардія, синкопе, відчуття серцебиття, подовження сегмента QT.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, болі у шлунково-кишковому тракті, гастроінтестинальні розлади, зниження апетиту, нудота, блювання, запор, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищені рівні трансаміназ сироватки крові, гепатит, печінкова недостатність, жовтяниця.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язова слабкість, міалгія, біль у спині, спастичні скорочення м'язів, тремор, атаксія.

З боку шкіри та її придатків: свербіж, шкірний висип, еритема, дерматит, кропив'янка, алопеція.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, слабкість, синдром відміни, грипоподібний стан.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати 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.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці. По 10 картонних упаковок у картонній коробці.

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.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМІД® ФОРТЕ

(NIMID® FORTE)

Склад:

діючі речовини: німесулід (nimesulide), тизанідину гідрохлорид (tizanidine hydrochloride);

1 таблетка містить німесуліду 100 мг, тизанідину гідрохлориду у перерахуванні на тизанідин 2 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, гладкі з одного боку та з тисненням «NF» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німід® Форте є комбінованим препаратом, що поєднує два лікарські засоби: нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) групи метансульфонанілідів – німесулід та релаксант скелетної мускулатури центральної дії – тизанідин.

Механізм дії німесуліду.

Німесулід проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесуліду зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази.

Механізм дії тизанідину.

Тизанідин – міорелаксант центральної дії, основним місцем дії якого є спинний мозок. Стимулюючи пресинаптичні α-2-адрено-рецептори, він пригнічує вивільнення амінокислот, які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Унаслідок цього у спинному мозку пригнічується полісинаптична передача сигналу, який відповідає за надмірний тонус м’язів на рівні міжнейронних зв’язків, і тонус м’язів знижується. Тизанідин є ефективним як при гострих болісних спазмах м’язів, так і при хронічній спастичності спинномозкового та церебрального походження. Він знижує опір пасивним рухам, пригнічує спазм та клонічні судоми та покращує силу активних скорочень м’язів.

Фармакокінетика.

Німесулід.

В організмі людини німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2-3 години. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р 450. Основним метаболітом є парагідроксипохідне, яке також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться з організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється.

Тизанідин.

Тизанідин швидко всмоктується. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1 годину після застосування. Середня абсолютна біодоступність становить 34 %. Зв'язування з білками плазми становить 30 %. Препарат зазнає швидкого та екстенсивного метаболізму у печінці. Метаболіти неактивні. Вони виводяться переважно нирками (70 %), у незміненому вигляді виводиться близько 2,7 % тизанідину.

У хворих із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 25 мл/хв) середнє значення максимальної концентрації у плазмі удвічі перевищує цей показник у здорових добровольців, а кінцевий період напіввиведення подовжується приблизно до 14 годин, внаслідок чого площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зростає у середньому у 6 разів.

Тизанідин метаболізується ізоферментом CYP1A2 у печінці. У пацієнтів із порушеннями функції печінки можуть проявлятися більш високі концентрації субстанції у плазмі крові.

Фармакокінетичні дані стосовно пацієнтів літнього віку обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий біль, спричинений спазмом скелетних м'язів. Хвороба Бехтерева. Вертеброалгії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.
- Реакції підвищеної чутливості (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ в анамнезі.
- Пептична виразка у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті.
- Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ.
- Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю.
- Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі; одночасне застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичною дією.
- Порушення функції печінки.
- Тяжкі порушення згортання крові.
- Тяжка серцева недостатність.
- Тяжке порушення функції нирок.
- Алкоголізм; наркотична залежність.
- Підвищена температура тіла та/або грипоподібні стани.
- Підозра на гостру хірургічну патологію.
- Одночасне застосування з потужними інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін та ципрофлоксацин.

· Дитячий вік.

· Третій триместр вагітності та період годування груддю (див. розділи «Застосування у

період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з німесулідом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди:

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

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): збільшується ризик виникнення кровотеч у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). При лікування 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. розділ «Особливості застосування»), а хворим із тяжкими розладами коагуляції – протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (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 ниркової функції) сумісне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів циклооксигенази може спричинити подальше погіршення функції нирок, у тому числі виникнення гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли хворий застосовує Німід® Форте сумісно з інгібіторами АПФ чи ААІІ.

Тому таку комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Хворі повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід розглянути необхідність контролю функції нирок після початку супутнього лікування та потребу в періодичному моніторингу 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, а також 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 вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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 (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 одночасному застосуванні препарату Німід® Форте. 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.

Взаємодії, пов'язані з тизанідином.

Інгібітори CYP1A2: одночасне застосування відомих інгібіторів CYP1A2 може підвищити рівень тизанідину у плазмі крові.

Підвищення рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до появи симптомів передозування, таких як подовження інтервалу QT.

Індуктори CYP1A2: одночасне застосування відомих індукторів CYP1A2 може знижувати рівень тизанідину у плазмі крові. Зниження рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до зниження його терапевтичного ефекту.

Потужні інгібітори CYP1A2: одночасне застосування потужних інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін або ципрофлоксацин, з тизанідином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування тизанідину з флувоксаміном збільшує AUC тизанідину в 33 рази, тоді як одночасне застосування тизанідину з ципрофлоксацином збільшує AUC тизанідину в 10 разів. Це може призвести до клінічно значущого та довготривалого зниження артеріального тиску, що супроводжується сонливістю, запамороченням та зниженою психомоторною діяльністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші інгібітори CYP1A2: одночасне застосування тизанідину з іншими інгібіторами CYP1A2,

такими як антиаритмічні препарати (аміодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, деякі фторхінолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральні контрацептиви та тиклопіридин, не рекомендоване.

Зростання рівня тизанідину у плазмі крові може проявлятися симптомами передозування, у тому числі подовженням інтервалу QT (див. розділ «Передозування»).

Антигіпертензивні препарати (включаючи діуретики): одночасне застосування з тизанідином може інколи спричинити артеріальну гіпотензію і брадикардію. У деяких пацієнтів, які отримували одночасне лікування антигіпертензивними препаратами, спостерігалися рикошетна артеріальна гіпертензія та рикошетна тахікардія при раптовій відміні тизанідину. В окремих випадках рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні тизанідину із лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT.

Рифампіцин: одночасне застосування тизанідину з рифампіцином може призвести до 50 % зниження концентрації тизанідину. Таким чином, терапевтичний ефект може бути знижений при застосуванні рифампіцину протягом терапії тизанідином, що може бути клінічно значущим для деяких пацієнтів. Тривалого одночасного застосування слід уникати, а якщо воно необхідне, то слід дуже обережно корегувати дозування. Ретельне коригування дози (підвищення дози) є необхідним у разі запланованого довгострокового комбінованого лікування.

Паління. Застосування тизанідину призводить до 30 % зниження його системного впливу у чоловіків, які палять (більше 10 цигарок на добу). Тривале застосування тизанідину чоловікам, які багато палять, потребує призначення більш високих його доз.

Лікарські засоби центральної дії (седативні та снодійні засоби (бензодіазепін або баклофен), деякі антигістамінні препарати, загальні анестетики та аналгетики, психотропні засоби, наркотичні засоби): одночасне застосування з тизанідином може посилювати ефекти кожного з препаратів та посилювати снодійний ефект тизанідину.

Алкоголь: при терапії лікарським засобом Німід® Форте слід утриматися від вживання алкоголю, оскільки ефект тизанідину може непередбачено змінюватися та збільшується ризик виникнення побічних реакцій. Пригнічувальна дія алкоголю на центральну нервову систему може посилюватися тизанідином.

α-2 адренергічні агоністи (наприклад клонідин): слід уникати одночасного призначення тизанідину у зв’язку з потенційним адитивним гіпотензивним ефектом.

Особливості застосування.

Особливості застосування, пов’язані з німесулідом.

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 слід припинити.

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

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів 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 (із симптомами-передвісниками чи наявністю в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту або без таких), що могли мати летальний наслідок та виникати у будь-який час протягом лікування будь-яким 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. інформацію 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 із симптомами-передвісниками чи наявністю в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту або без таких можлива у будь-який час протягом лікування. 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, антикоагулянти, зокрема 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.

Є дані, що 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 німесулід 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 такого погіршення слід припинити лікування (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 німесуліду 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 препарату Німід® Форте (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливості застосування, пов'язані з тизанідином.

Одночасне застосування помірних CYP1A2-інгібіторів з тизанідином не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

Після раптової відміни тизанідину та/або при одночасному застосуванні гіпотензивних лікарських засобів у пацієнтів може спостерігатися феномен рикошету. За таких обставин у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Лікування тизанідином не слід припиняти раптово, а тільки поступово знижуючи дозу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 25 мл/хв) системна експозиція тизанідину може бути до шести раз вищою, тому тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є протипоказанням до застосування препарату Німід® Форте (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлялося про печінкову недостатність, пов'язану із застосуванням тизанідину, однак у пацієнтів, які отримували добові дози до 12 мг, це спостерігалося рідко. У зв'язку з цим рекомендується контролювати функцію печінки у пацієнтів із клінічними симптомами, що вказують на печінкову недостатність (такими як нудота, втрата апетиту або підвищена втомлюваність невідомої етіології). Застосування препарату Німід® Форте слід припинити, якщо рівні АЛТ або АСТ у сироватці крові перевищують верхню межу норми у 3 рази і більше протягом тривалого періоду.

При застосуванні тизанідину повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку, дерматит, висипи, кропив'янку, свербіж та еритему. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів протягом одного чи двох днів після прийому першої дози тизанідину. У разі розвитку анафілаксії чи ангіоневротичного набряку з анафілактичним шоком чи задишкою застосування препарату Німід® Форте слід

негайно припинити і призначити пацієнту належне лікування Артеріальна гіпотензія може виникнути під час застосування тизанідину, а також як результат лікарської взаємодії з інгібіторами CYP1A2 та/або антигіпертензивними препаратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Повідомлялося про тяжкі прояви артеріальної гіпотензії, такі як втрата свідомості та циркуляторний колапс.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні препарату Німід® Форте з засобами, які подовжують інтервал QT (такими як цизаприд, амітриптилін, азитроміцин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Обережність необхідна щодо пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або серцевою недостатністю. Слід регулярно проводити контроль ЕКГ на початку застосування препарату Німід® Форте таким пацієнтам.

Перед застосуванням цього препарату пацієнтам з міастенією гравіс необхідно ретельно оцінювати співвідношення ризик/користь.

Досвід застосування дітям та підліткам обмежений, і тому застосування препарату Німід® Форте не рекомендується цій категорії пацієнтів.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні цього препарату пацієнтам літнього віку.

Особливості застосування, пов'язані з лікарським засобом Німід® Форте.

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування німесуліду

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 та 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 статися невдовзі після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, є повідомлення про випадки звуження артеріальної протоки у плода після внутрішньоутробного впливу німесуліду у другому триместрі вагітності, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместрів вагітності німесулід не слід призначати, окрім випадків крайньої необхідності. Якщо німесулід застосовують жінки, які намагаються завагітніти, або протягом першого та другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути після впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го тижня вагітності. Застосування німесуліду слід припинити, 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 і легенева гіпертензія);

• дисфункції нирок (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.

Застосування тизанідину

Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку лікування тизанідином. Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що тизанідин є шкідливим для плода. Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають використовувати ефективні методи контрацепції (методи, які допускають вагітність менше ніж у 1 % випадків) протягом усього періоду лікування тизанідином і протягом одного дня після його припинення.

Дані щодо застосування тизанідину вагітним жінкам обмежені, тому його не слід призначати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Тизанідин не має тератогенного впливу на щурів та кролів, однак спричиняє утруднення пологів, підвищення пренатальної і постнатальної смертності, а також затримку розвитку плода у щурів.

Період годування груддю.

Застосування німесуліду

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

Застосування тизанідину

При застосуванні тизанідину у щурів і кролів тератогенної дії не спостерігалося. Слід враховувати ризик для дитини, яку годують груддю. Досліди на тваринах показали, що тизанідин проникає у грудне молоко у незначній кількості. Тому жінкам, які годують груддю, тизанідин призначати не слід.

Фертильність

Застосування німесуліду

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.

Застосування тизанідину

Не спостерігалося порушення фертильності у самців щурів, яким застосовували тизанідин у дозі 10 мг/кг на добу, та у самок щурів, яким застосовували препарат у дозі 3 мг/кг на добу. Зниження фертильності спостерігалося у самців щурів, які отримували тизанідин у дозі 30 мг/кг на добу, та у самок щурів, які отримували препарат у дозі 10 мг/кг на добу. При застосуванні цих доз також спостерігалися седація, втрата маси тіла та атаксія.

Жінки репродуктивного віку

Застосування тизанідину

Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку лікування тизанідином.

Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що тизанідин є шкідливим для плода. Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають використовувати ефективні методи контрацепції (методи, які допускають вагітність менше ніж у 1 % випадків) протягом усього періоду лікування тизанідином і протягом одного дня після його припинення.

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

Пов’язана з німесулідом

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.

Пов’язана з тизанідином

Навіть при призначенні за рекомендаціями тизанідин може спричинити сонливість,

запаморочення та/або артеріальну гіпотензію, таким чином послаблюючи здатність пацієнта керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Ризики зростають при одночасному вживанні алкоголю.

Тому слід утримуватися від діяльності, що потребує високої концентрації уваги та швидкої реакції, наприклад від керування транспортними засобами або роботи з машинами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою запобігання виникненню та для послаблення прояву побічних реакцій препарат слід приймати протягом найкоротшого часу та в мінімально ефективній дозі. Призначати препарат слід тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Препарат приймати всередину після їди в один і той же час доби, запивати достатньою кількістю рідини.

Максимальна тривалість лікування – 15 діб.

Дорослі. По 1 таблетці 2 рази на добу – вранці та ввечері. Після досягнення знеболювального ефекту застосування препарату слід припинити.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Однак слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) є протипоказанням до застосування препарату Німід® Форте (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки. Застосування лікарського засобу Німід® Форте протипоказане пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування препарату протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям.

Передозування.

Передозування німесуліду

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. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ, 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 після сильного передозування протягом 4 годин після прийому препарату пацієнтам можна викликати блювання та/або призначити активоване вугілля (60–100 г для дорослих), та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, підлуження сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними у зв'язку з високим ступенем зв'язування з протеїнами. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Передозування тизанідину

Симптоми: нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, брадикардія, подовження інтервалу QT, запаморочення, міоз, респіраторний дистрес, кома, неспокій, сонливість.

Лікування: для виведення препарату з організму рекомендується багаторазове застосування високих доз активованого вугілля. Форсований діурез, можливо, прискорить виведення препарату. У подальшому проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з німесулідом

З боку кровоносної та лімфатичної систем: анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: підвищена чутливість, анафілаксія.

Порушення метаболізму: гіперкаліємія.

З боку психіки: відчуття страху, нервовість, нічні жахливі сновидіння.

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

З боку органів зору: нечіткість зору, розлади зору.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго (запаморочення).

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпертензія, геморагії, лабільність артеріального тиску, припливи, серцева недостатність, інфаркт.

З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: задишка, астма, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, запор, здуття живота, гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, виразковий стоматит, випорожнення чорного кольору (мелена), шлунково-кишкова кровотеча, виразка та перфорація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, блювання з кров'ю, загострення коліту та хвороби Крона.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, фульмінантний (миттєвий) гепатит (у тому числі

випадки з летальним наслідком), жовтяниця, холестаз, підвищення рівня печінкових ферментів.

З боку шкіри та її придатків: свербіж, шкірний висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, поліформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, утворення пухирів, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Загальні порушення: набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Побічні реакції, пов'язані з тизанідином.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: петехії або синці, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку і кропив'янку).

З боку психіки: безсоння, порушення сну, галюцинації, депресія, сплутаність свідомості, тривожність.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості, вертиго, безсоння, порушення сну, синкопальні стани (втрата свідомості, зомління), збудження, нервозність, парестезії, головний біль, дизартрія, інсульт.

З боку органів зору: затуманення зору, порушення акомодації.

З боку серцево-судинної системи: незначне зниження артеріального тиску, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, рикошетна артеріальна гіпертензія та тахікардія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), брадикардія, синкопе, відчуття серцебиття, подовження сегмента QT.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, болі у шлунково-кишковому тракті, гастроінтестинальні розлади, зниження апетиту, нудота, блювання, запор, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищені рівні трансаміназ сироватки крові, гепатит, печінкова недостатність, жовтяниця.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язова слабкість, міалгія, біль у спині, спастичні скорочення м'язів, тремор, атаксія.

З боку шкіри та її придатків: свербіж, шкірний висип, еритема, дерматит, кропив'янка, алопеція.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, слабкість, синдром відміни, грипоподібний стан.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати 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.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці. По 10 картонних упаковок у картонній коробці.

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.