

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Німесулід**

**(Nimesulide)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* nimesulide;

1 таблетка містить: німесуліду 100 мг (0,1 г);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, целюлоза мікрокристалічна.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки від світло-жовтого до зеленувато-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А Х17.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Нестероїдний протизапальний препарат з анальгезуючими та жарознижувальними властивостями діє як інгібітор ферменту синтезу простагландинів циклооксигенази.

*Фармакокінетика.*

Німесулід добре абсорбується після перорального застосування. Після прийому препарату у дозі 100 мг максимальна концентрація німесуліду у плазмі крові 3-4 мг/л досягається у дорослих за 2-3 години. ППК (площа під кривою концентрації препарату) дорівнює 20-35 мг/л за годину. Не було встановлено статистично достовірної різниці між цими показниками та аналогічними показниками при застосуванні 100 мг німесуліду двічі на добу протягом 7 днів.

Зв'язування з білками плазми - до 97,5%.

Німесулід значною мірою метаболізується у печінці різними шляхами, включаючи ізоферменти цитохрому Р450 (СYP) 2С9. Тому існує імовірність його взаємодії з одночасно прийнятими препаратами, які також метаболізуються за допомогою СYP2С9. Основний метаболіт,

парагідроксипохідне, теж має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту у крові короткий (близько 0,8 години), однак константа його утворення невелика та значно нижче константи абсорбції німесулідіду.

Гідроксинімесулід майже повністю кон'югований і є єдиним метаболітом, виявленим у плазмі крові. Період його напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить 3,2-6 годин.

Німесулід виводиться переважно із сечею (близько 50% прийнятої дози).

Лише 1-3% виводиться в незміненому стані. Гідроксинімесулід, основний метаболіт, виявляється у сечі тільки у формі глюкуронідного кон'югата. Близько 29% дози після метаболізму виводиться з калом.

Кінетичний профіль німесулідіду не змінювався при прийомі разової або повторної дози хворими літнього віку.

Як показало гостре клінічне дослідження, у пацієнтів при помірній і початковій нирковій недостатності (кліренс креатиніну – 30-80 мл/хв) максимальна концентрація німесулідіду та його основного метаболіту у плазмі крові не вища, ніж у здорових добровольців. ППК і  $T_{1/2}$  були на 50% вище, але залишалися у межах кінетичних значень, що спостерігалися у здорових добровольців.

Повторний прийом не призводить до накопичення.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування гострого болю, первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення Німесулідіду потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Реакції підвищеної чутливості (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів в анамнезі. Гепатотоксичні реакції на застосування препарату в анамнезі. Одночасне застосування з потенційно гепатотоксичними засобами. Алкоголізм, наркотична залежність. Активна форма виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки, наявність рецидивів виразкової хвороби або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі, або кровотеча, що супроводжує інші захворювання, перфорації в анамнезі. Тяжке порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Печінкова недостатність. Підвищена температура тіла та грипоподібні симптоми. Підозри на гостру хірургічну патологію. Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

## Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди: підвищується ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі.

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

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

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та антагоністи ангіотензину II.

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

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

*Фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами.*

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

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

*Вплив інших препаратів на німесулід.*

Дослідження in vitro засвідчили, що німесулід витісняється з місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою. Незважаючи на те, що ці взаємодії були визначені у плазмі крові, зазначені ефекти не спостерігалися у процесі клінічного застосування препарату.

### **Особливості застосування.**

Для зниження ризику розвитку побічних ефектів необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу з найменшою тривалістю застосування. Якщо стан хворого не поліпшується, лікування необхідно припинити.

Існують окремі повідомлення про випадки серйозних реакцій з боку печінки, у поодиноких випадках – із летальним наслідком (див. «Побічна дія»). При появі у хворих, які застосовують Німесулід, симптомів, що вказують на ушкодження печінки (анорексія, нудота, блювання, біль у животі, відчуття втоми, сеча темного кольору), або хворим, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від норм, препарат слід відмінити. Таким хворим і надалі забороняється призначати Німесулід. Після короточасного застосування препарату у більшості випадків спостерігалось оборотне ушкодження печінки.

Під час лікування Німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування препаратів, що мають гепатотоксичну дію, та вживання алкоголю через підвищений ризик розвитку печінкових реакцій.

Слід рекомендувати хворим утримуватися від застосування інших знеболювальних засобів під час лікування Німесулідом. Одночасне застосування різних нестероїдних протизапальних препаратів, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2, не рекомендується.

Застосування нестероїдних протизапальних засобів може маскувати підвищення температури тіла, пов'язане з фоновою бактеріальною інфекцією. У разі підвищення температури тіла або появи грипоподібних симптомів у пацієнтів, які застосовують Німесулід, прийом препарату необхідно відмінити.

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

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

про необхідність дотримуватись обережності при застосуванні німесулідіду.

Шлунково-кишкова кровотеча або виразка/перфорація можуть виникнути у будь-який час протягом лікування препаратом. При цьому супутні попереджувальні симптоми, а також наявність в анамнезі попередніх шлунково-кишкових захворювань не завжди присутні. При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки препарат слід відмінити.

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

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

Хворі із затримкою рідини в організмі та набряками внаслідок застосування нестероїдних протизапальних засобів потребують відповідного контролю стану і консультації лікаря. У випадку погіршення функції нирок препарат слід відмінити (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У хворих літнього віку найчастіше виникають побічні ефекти препарату, зокрема шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, які можуть бути летально небезпечними, порушення функції нирок, серця та печінки. Тому рекомендується регулярний клінічний контроль стану хворого.

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

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

Оскільки Німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю призначати хворим на геморагічний діатез (див. «Протипоказання»). Однак Німесулід не слід призначати замість ацетилсаліцилової кислоти для профілактики у кардіології.

Таблетки Німесулід містять лактозу, тому препарат не слід застосовувати людям з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, Lарр-лактазою недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Були повідомлення про рідкісні випадки тяжких шкірних реакцій при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, деякі з них можуть бути летально небезпечними, наприклад ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У більшості випадків, якщо протягом першого місяця при раніше призначеному курсі лікування виникали дані реакції, то ризик їх виникнення у пацієнтів значно збільшується. Німесулід необхідно відмінити при появі перших ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок та інших алергічних проявів.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні німесулідну.

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

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

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

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Не слід приймати лікарський засіб під час I і II триместру вагітності без крайньої необхідності. У разі застосування препарату жінкам, які намагаються завагітніти, або в I і II триместрі вагітності слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу лікарського засобу протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

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

- пневмокардіального токсичного ураження (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки і гіпертензією в системі легеневої артерії);
- дисфункції нирок, яка може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище).

У матері і плода в кінці вагітності можливе:

- збільшення часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз препарату;
- пригнічення скорочувальної діяльності матки, що може призвести до затримки або подовження періоду пологів.

Тому Німесулід протипоказаний у III триместрі вагітності.

Як нестероїдні протизапальні засоби, що пригнічують синтез простагландину, німесулід може спричинити передчасне закриття баталової протоки, легенеvu гіпертензію, олігурію, маловоддя. Зростає ризик розвитку кровотечі, слабкості пологової діяльності та периферичного набряку. Існують окремі повідомлення про ниркову недостатність у немовлят, матері яких застосовували німесулід наприкінці вагітності. Дослідження на тваринах довели атипову репродуктивну токсичність препарату, але достовірних даних щодо застосування німесуліду вагітним не існує. Потенційний ризик для людини не визначений, отже, призначати німесулід у I та II триместрі вагітності не рекомендується. Оскільки невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко, його застосування протипоказано у період годування груддю.

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

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

Вплив Німесуліду на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не вивчався. Однак пацієнти, які після застосування Німесуліду відчувають запаморочення або сонливість, мають утриматися від керування автомобілем і виконання роботи, що потребує підвищеної уваги.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Німесулід слід призначати після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу для послаблення побічних ефектів.

Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом – 15 діб.

Таблетки приймати перорально.

*Дорослі.* Рекомендована доза становить 100 мг 2 рази на добу після їди.

*Хворі літнього віку.* Корекція дози не потрібна.

*Підлітки* (віком від 12 до 18 років). Корекція дози не потрібна.

*Хворі з порушеною функцією нирок.* Враховуючи фармакокінетику препарату, хворим зі слабкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 30-80 мл/хв) змінювати дозу не потрібно. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв) застосування препарату протипоказане.

*Хворі з порушеною функцією печінки.* Застосування таблеток німесуліду 100 мг для лікування

хворих з недостатністю печінки протипоказано (див. «Протипоказання»).

**Діти.** Препарат не застосовувати дітям віком до 12 років.

**Передозування.** Симптоми гострого передозування нестероїдними протизапальними препаратами зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням і болем у надчеревній ділянці. Ці симптоми зазвичай оборотні при проведенні відповідного підтримуючого лікування. Може спостерігатися шлунково-кишкова кровотеча. Рідше можуть спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Анафілактоїдні реакції спостерігалися при застосуванні терапевтичних доз нестероїдних протизапальних препаратів і можуть спостерігатися при передозуванні.

Після передозування нестероїдним протизапальним препаратом пацієнтам необхідно отримувати симптоматичне та підтримуюче лікування. Специфічного антидоту не існує. Інформація щодо виведення німесулідів за допомогою гемодіалізу відсутня, але, базуючись на високому ступені його зв'язування з білками плазми крові (до 97,5%), можна припустити, що діаліз при передозуванні не буде ефективним. Хворим протягом 4-х годин після прийому високої дози німесулідів рекомендується викликати блювання та/або застосувати активоване вугілля (60-100 мг для дорослих) і/або проносний засіб осмотичного типу. Форсований діурез, підлучення сечі, гемодіаліз або гемоперфузія не можуть бути ефективними через високий рівень зв'язування з білком.

Необхідний ретельний контроль функції нирок і печінки.

### **Побічні реакції.**

Наведені нижче побічні ефекти базуються на даних контрольованих клінічних досліджень\* (близько 7 800 пацієнтів) та на даних постмаркетингового спостереження. Частота побічних ефектів визначалася так: дуже часто (>1/10); поширені (>1/100, <1/10); непоширені (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки.

Вид порушення	Частота виникнення	Побічні ефекти
Порушення системи крові	Рідко	Анемія*, еозинофілія*
	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура
Порушення імунної системи	Рідко	Реакції підвищеної чутливості*
	Дуже рідко	Анафілаксія
Порушення метаболізму та харчування	Рідко	Гіперкаліємія*
Психічні порушення	Рідко	Відчуття тривожності*, нервозність*, кошмарні сновидіння*
Порушення нервової системи	Непоширені	Запаморочення*
	Дуже рідко	Головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє)
Порушення зору	Рідко	Порушення чіткості зору*
	Дуже рідко	Порушення зору



Порушення слуху та вестибулярного апарату	Дуже рідко	Запаморочення (вертиго)
Серцеві порушення	Рідко	Тахікардія*, геморагія
Судинні порушення	Непоширені	Артеріальна гіпертензія*
	Рідко	Кровотеча*, коливання артеріального тиску*, припливи*, підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, насамперед інфаркту міокарду або інсульту, серцева недостатність
Порушення дихання	Непоширені	Диспное*
	Дуже рідко	Бронхіальна астма, бронхоспазм
Шлунково-кишкові порушення	Поширені	Діарея*, нудота*, блювання* (у тому числі криваве блювання)
	Непоширені	Запор*, метеоризм*, гастрит*
	Дуже рідко	Абдомінальний біль, диспепсія, стоматит, мелена, шлунково-кишкова кровотеча, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки, виразка та перфорація шлунка, загострення колітів та хвороби Крона
Гепатобіліарні порушення	Дуже рідко	Гепатит, у тому числі швидкоплинний гепатит із летальним наслідком, жовтяниця, холестаза
Порушення шкіри та підшкірної тканини	Непоширені	Свербіж*, висип*, посилене потовиділення*
	Рідко	Еритема*, дерматит*
	Дуже рідко	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
	Частота невідома	Фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»)
Порушення функції нирок і сечовидільної системи	Рідко	Дизурія*, гематурія*, затримка сечовиділення*
	Дуже рідко	Ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит
Загальні порушення	Непоширені	Набряки*
	Рідко	Загальне нездужання*, астенія*
	Дуже рідко	Гіпотермія
Лабораторні показники	Поширені	Підвищення рівня печінкових ферментів*

\* Частота виникнення ґрунтується на даних клінічних досліджень.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків». ПрАТ «Технолог».

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

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.