

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
НИМЕСУЛИД-ЛФ

Торговое название

Нимесулид-ЛФ

Международное непатентованное название

Nimesulide

Описание

Гранулы и порошок бледно желтого цвета, допускаются вкрапления гранул от белого до ярко-желтого цвета, допускается наличие мягких комков.

Состав

Каждый пакет содержит:

активное вещество: нимесулид – 100 мг;

вспомогательные вещества: макрогола цетостеариловый эфир, лимонная кислота безводная, кремния диоксид коллоидный безводный, ароматизатор "Апельсин", сахар белый.

Форма выпуска

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Код АТХ: M01AX17.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным лекарственным средством с анальгетическими и жаропонижающими свойствами. Нимесулид действует как ингибитор фермента циклооксигеназы, отвечающего за синтез простагландинов.

Фармакокинетика

Нимесулид хорошо всасывается при пероральном приеме. После однократного приема нимесулида в дозе 100 мг максимальная концентрация в плазме крови у взрослых достигается через 2-3 ч и составляет 3-4 мг/л. Площадь под кривой (AUC) составляет 20-35 мг ч/л. При приеме нимесулида в дозе 100 мг один или два раза в сутки в течение 7 дней не было обнаружено никаких различий фармакокинетических свойств.

До 97,5% нимесулида связывается с белками плазмы.

Нимесулид активно метаболизируется в печени различными путями с участием изофермента цитохрома P450 (CYP)2C9. Поэтому в случае совместного применения нимесулида с веществами, которые метаболизируются при участии данного изофермента, следует учитывать возможное возникновение лекарственного взаимодействия. Основным метаболитом нимесулида является фармакологически активное п-гидрокси-производное. Время до обнаружения данного метаболита в циркулирующей крови мало (около 0,8

часа), но величина его образования невелика и значительно меньше, чем величина абсорбции нимесулида. Гидроксинимесулид является единственным метаболитом, обнаруживаемым в плазме. Данный метаболит почти полностью присутствует в связанном виде. Период полувыведения составляет от 3,2 до 6 часов.

Нимесулид выводится из организма преимущественно с мочой (около 50% принятой дозы). Лишь 1-3% выводится в неизмененном виде. Гидроксинимесулид, основной метаболит, обнаруживается исключительно в виде глюкуроната. Приблизительно 29% от принятой дозы выделяется в метаболизированном виде с калом.

Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз.

В кратковременном экспериментальном исследовании, проводившемся с участием пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) и здоровых добровольцев, максимальная концентрация нимесулида и его основного метаболита в плазме пациентов была не больше, чем концентрация у здоровых добровольцев. Площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) и период полувыведения находились в диапазоне фармакокинетических значений, наблюдавшихся у здоровых добровольцев, принимавших нимесулид. Повторный прием лекарственного средства не приводил к аккумуляции. Нимесулид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью.

Показания к применению

Лечение острой боли.

Первичная дисменорея.

Нимесулид может назначаться лишь в качестве средства терапии второй линии. Решение о назначении нимесулида должно быть основано на оценке общего риска для каждого конкретного пациента.

Способ применения и дозы

Дозировка

Нежелательные эффекты терапии могут быть снижены путем назначения наименьшей эффективной дозы нимесулида на протяжении как можно более короткого времени, требуемого для лечения соответствующего заболевания.

Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней.

Взрослые пациенты

По 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в сутки после приема пищи.

Пациенты пожилого возраста

При лечении пожилых пациентов необходимости в снижении суточной дозы нет.

Дети и подростки

Дети (до 12 лет): для данной категории пациентов назначение нимесулид-содержащих лекарственных средств противопоказано.

Подростки (от 12 до 18 лет): на основании фармакокинетического профиля у взрослых и фармакодинамических характеристик нимесулида необходимости в корректировке дозы у подростков нет.

Пациенты с нарушением функции почек

На основании фармакокинетических данных необходимости в корректировке дозы у пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) нет. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) назначение нимесулида противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Нимесулид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью.

Способ применения

Лекарственное средство Нимесулид-ЛФ принимают внутрь.

Перед применением необходимо приготовить суспензию. Для этого содержимое пакета необходимо растворить в 100 мл кипяченой, охлажденной до комнатной температуры питьевой воды и интенсивно взболтать. После этого суспензия готова к немедленному употреблению.

Побочное действие

Согласно результатам клинических исследований и эпидемиологическим данным применение некоторых НПВС особенно в высоких дозах и в течение длительного времени может сопровождаться некоторым увеличением риска развития патологии, вызванной тромбозом артерий (например, инфаркта миокарда или инсульта). На фоне лечения НПВС сообщалось также об отеках, повышении артериального давления и сердечной недостаточности.

При применении НПВС имеются данные об очень редких случаях буллезных реакций, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

При лечении НПВС наиболее частыми нежелательными явлениями были явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможно развитие пептической язвы, перфорации или желудочно-кишечного кровотечения, иногда со смертельным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста. Имеются сведения о появлении тошноты, рвоты, диареи, метеоризма, запора, диспепсии, болей в животе, дегтеобразного стула, рвоты кровью, язвенного стоматита, обострении колита и болезни Крона после приема лекарственного средства. Реже наблюдается гастрит.

Перечисленные ниже побочные эффекты основаны на данных, полученных из контролируемых клинических исследований* (приблизительно 7800 пациентов) и постмаркетинговых исследований. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), иногда ($>1/1\ 000$, $<1/100$), редко ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$), включая отдельные случаи.

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы: редко – анемия*, эозинофилия*; очень редко – тромбоцитопения, панцитопения, пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – повышенная чувствительность*, очень редко – анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания: редко – гиперкалиемия*.

Психические нарушения: редко – чувство страха*, нервозность*, ночные кошмары*.

Нарушения со стороны нервной системы: иногда – головокружение*; очень редко – головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе).

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нечеткое зрение*, очень редко – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: редко – тахикардия*.

Нарушения со стороны сосудов: иногда – артериальная гипертензия; редко – геморрагия*, колебания АД, приливы*.

Нарушения со стороны дыхательной системы: иногда – одышка*; очень редко – бронхоспазм, астма.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея*, тошнота*, рвота*; иногда – запор*, метеоризм*, желудочно-кишечное кровотечение, язва и перфорация двенадцатиперстной кишки или желудка; очень редко – гастрит*, боль в животе, диспепсия, стоматит, дегтеобразный стул.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышенный уровень ферментов печени; очень редко – гепатит, в том числе молниеносный (фульминантный) гепатит (включая летальный исход), желтуха, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда – зуд*, сыпь*, повышенная потливость*; редко – эритема*, дерматит*; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, в том числе отек лица, полиформная эритема, синдром

Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – дизурия*, гематурия*; очень редко – задержка мочи*, почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и местные реакции: иногда – отеки*; редко – недомогание*, астения*; очень редко – гипотермия.

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из вспомогательных веществ.
- Имевшие место в прошлом гиперергические реакции (бронхоспазм, ринит, крапивница) в связи с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС.
- Имевшие место в прошлом гепатотоксические реакции на нимесулид.
- Сопутствующий прием других веществ с потенциальной гепатотоксичностью.
- Алкоголизм, лекарственная зависимость.
- Возникавшие ранее желудочно-кишечные кровотечения или перфорация, связанные с предшествующей терапией НПВС.
- Язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, наличие в анамнезе язвы, перфорации или кровотечения в желудочно-кишечном тракте.
- Наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровоизлияний, а также заболеваний, сопровождающихся кровоточивостью.
- Тяжелые нарушения свертывания крови.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Пациенты с симптомами простуды или гриппа.
- Возраст до 12 лет.
- Назначение лекарственного средства противопоказано в третьем триместре беременности и в период кормления грудью.

Передозировка

Симптомы острой передозировки НПВС обычно следующие: апатия, сонливость, тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области, которая уменьшается при симптоматическом лечении. Возможно возникновение желудочно-кишечного кровотечения. В редких случаях возможно повышение артериального давления, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома. Сообщается о возникновении анафилактикоидных реакций при приеме терапевтических доз НПВС и при передозировке таких лекарственных средств.

В случае передозировки НПВС лечение симптоматическое и поддерживающее. Специфического антидота нет. Не имеется данных относительно выведения нимесулида путем гемодиализа, однако на основании высокого уровня связывания с белками плазмы (до 97,5 %) можно сделать вывод о том, что диализ малоэффективен при передозировке нимесулида. При наличии симптомов передозировки или после приема большой дозы нимесулида в течение 4 часов после приема пациентам могут быть назначены: вызывание рвоты и/или прием активированного угля (60-100 граммов для взрослых) и/или прием осмотического слабительного средства. Принудительный диурез, ощелачивание мочи, гемодиализ или гемоперфузия могут быть неэффективными вследствие высокого уровня связывания нимесулида с белками крови. Следует контролировать функцию почек и печени.

Применение при беременности и в период лактации

В третьем триместре беременности применение препарата противопоказано.

Беременность

Подавление синтеза простагландина может неблагоприятно повлиять на беременность и/или развитие плода. Данные, полученные при эпидемиологических исследованиях, позволяют сделать вывод о том, что на ранних сроках беременности применение препаратов, подавляющих синтез простагландина, может увеличить риск самопроизвольного аборта, возникновения у плода порока сердца и гастрошизиса. Абсолютный риск аномалии сердечно-сосудистой системы повысился менее чем с 1% примерно до 1,5%. Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и длительности применения.

У животных назначение ингибитора синтеза простагландина привело к увеличению до- и постимплантационной потере и увеличению эмбриональной смертности. Кроме того, были получены данные о том, что у животных, получавших ингибитор синтеза простагландина в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития плода, в том числе, сердечно-сосудистой системы.

Не следует принимать нимесулид во время первого и второго триместра беременности без крайней необходимости. В случае применения препарата женщинами, пытающимися забеременеть, либо в первый и второй триместр беременности, следует выбирать наименьшую возможную дозу и наименьшую возможную длительность лечения.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландина:

- могут привести к развитию у плода:

- пневмокардиального токсического поражения (с преждевременным закрытием артериальных протоков и гипертензией в системе легочной артерии);
- дисфункции почек, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с развитием маловодия;

- у матери и плода в конце беременности возможно:

- увеличение времени кровотечения, антиагрегационный эффект, который может возникнуть даже при применении очень низких доз препарата;
- подавление сократительной деятельности матки, что может привести к задержке или удлинению периода родов.

Поэтому нимесулид противопоказан в третьем триместре беременности.

Кормление грудью

На данный момент не известно, выделяется ли нимесулид в материнское молоко. Нимесулид противопоказан для применения у кормящих матерей.

Фертильность

Как и другие НПВП, лекарственные препараты, содержащие нимесулид, не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность.

Меры предосторожности

Нежелательные побочные эффекты можно свести к минимуму, используя наименьшую эффективную дозу при наименьшей длительности, необходимой для контроля симптомов заболевания. При отсутствии улучшения симптоматики терапию нимесулидом следует отменить.

У пациентов пожилого возраста повышена частота нежелательных реакций на нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, особенно частота желудочно-кишечных кровотечений и прободения (в некоторых случаях даже со смертельным исходом), а также нарушения функции сердца, почек и печени. Поэтому рекомендуется соответствующее клиническое наблюдение.

Нарушения со стороны печени

Сообщается о редких случаях серьезных реакций со стороны печени, в том числе, об очень редких случаях летального исхода, связанных с применением нимесулид-содержащих лекарственных средств. Пациенты, ощущающие симптомы, похожие на симптомы поражения печени во время лечения нимесулидом (например, анорексия,

тошнота, рвота, боль в животе, утомляемость, темный цвет мочи) или пациенты, у которых данные лабораторных анализов функции печени отклоняются от нормальных значений, должны отменить терапию лекарственным средством. Повторное назначение нимесулида таким пациентам противопоказано. При непродолжительном приеме нимесулида поражение печени обычно является обратимым.

Во время лечения нимесулидом пациент должен воздерживаться от приема других анальгетиков. Следует избегать сопутствующего применения нимесулида и других НПВС, в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Получавшие нимесулид пациенты, у которых развились симптомы, похожие на простуду, должны отменить лечение лекарственным средством Нимесулид-ЛФ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или прободение язвы могут угрожать жизни пациента, если в анамнезе имеется возникновение подобных проблем при приеме любых НПВС во время лечения (независимо от прошедшего времени), с наличием или без наличия опасных симптомов, либо наличия в анамнезе серьезных нарушений ЖКТ. Риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язвы или прободения язвы повышается с увеличением дозы нестероидного противовоспалительного средства, у пациентов с наличием язвы в анамнезе, особенно, осложненной кровоизлиянием или прободением, а также у пожилых пациентов. Для этих пациентов лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы. Для этих пациентов, а также пациентов, которые принимают сопутствующие низкие дозы аспирина или других лекарственных средств, увеличивающих риск возникновения желудочно-кишечного заболевания, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с применением защитных веществ (например, мизопростол или ингибиторов протонной помпы).

Пациенты с токсическим поражением ЖКТ, особенно, пожилые пациенты должны сообщать о любых необычных симптомах, возникающих в области ЖКТ (особенно, о желудочно-кишечных кровотечениях). Это особенно важно на начальных стадиях лечения. Желудочно-кишечное кровотечение, а также образование язв и перфорации отмечаются для всех НПВС на разных этапах лечения независимо от наличия симптомов-предвестников или наличия в анамнезе патологии со стороны ЖКТ. При развитии желудочно-кишечного кровотечения или изъязвления нимесулид следует отменить. Нимесулид следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями ЖКТ, включая пептическую язву, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, язвенный колит, болезнь Крона.

Пациенты, принимающие сопутствующие лекарственные средства, которые могут увеличить риск возникновения язвы или кровотечения, например, пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромбоцитарные средства, такие как аспирин, должны быть информированы о необходимости соблюдения осторожности при приеме лекарственного средства.

В случае возникновения у пациентов желудочно-кишечного кровотечения или язвы, терапию нимесулидом следует отменить.

С осторожностью следует назначать НПВС пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), поскольку возможно обострение этих заболеваний.

Реакции со стороны кожных покровов

Имеются данные об очень редких случаях тяжелых кожных реакций на нестероидные противовоспалительные средства, в том числе эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из которых могут приводить к смерти. По всей видимости, наибольшему риску развития кожных реакций пациенты подвержены в начальный период терапии. Нимесулид следует отменить при первых признаках кожной сыпи, поражении слизистых оболочек и других признаках

гиперчувствительности.

Нарушения со стороны почек

Необходимо с осторожностью назначать лекарственное средство пациентам с нарушением функции почек или сердца, поскольку применение нимесулида может привести к ухудшению функции почек. В случае ухудшения лечение следует прекратить.

Влияние на фертильность

Применение нимесулида может снижать женскую фертильность, поэтому его не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. У женщин, у которых имеются проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены нимесулида.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы

Пациентам с артериальной гипертензией и/или слабой/умеренной острой сердечной недостаточностью в анамнезе, а также пациентам с возникновением задержки жидкости в организме и отеков как реакции на применение терапии НПВС, требуется соответствующий контроль состояния и консультации врача. Клинические исследования или эпидемиологические данные позволяют сделать вывод о том, что некоторые НПВС, особенно в высоких дозах и при длительном применении, могут привести к незначительному риску возникновения артериальных тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта). Для исключения риска возникновения таких событий при применении нимесулида данных недостаточно.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярным заболеванием, нимесулид следует назначать после тщательной оценки состояния. Столь же тщательная оценка состояния должна быть выполнена перед началом длительного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистого заболевания (например, при артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарном диабете, при курении).

Поскольку нимесулид может влиять на функцию тромбоцитов, его следует с осторожностью назначать пациентам с геморрагическим диатезом. Однако, нимесулид не заменяет ацетилсалициловую кислоту при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

В связи с тем, что при применении лекарственного средства возможно возникновение таких побочных явлений, как головокружение и сонливость, следует соблюдать осторожность при его назначении пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психических и двигательных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Другие НПВС: совместное применение нимесулида и других нестероидных противовоспалительных средств, включая ацетилсалициловую кислоту в противовоспалительных дозах (>1 г однократно или >3 г в качестве общей суточной дозы), не рекомендуется.

Кортикостероиды: повышают риск возникновения желудочно-кишечной язвы или кровотечения.

Антикоагулянты

НПВС могут усиливать действие антикоагулянтов, таких как варфарин или ацетилсалициловая кислота. Из-за повышенного риска кровотечений такая комбинация не рекомендуется и противопоказана пациентам с тяжелыми нарушениями коагуляции. Если

комбинированной терапии все же нельзя избежать, необходимо проводить тщательный контроль показателей свертываемости крови.

Антитромбоцитарные средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs): данная группа лекарственных средств увеличивает риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты ангиотензиновых рецепторов II типа (АПА)

НПВС могут снижать эффективность диуретиков и других гипотензивных лекарственных средств. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с обезвоживанием или у пациентов в пожилом возрасте) совместное назначение иАПФ или антагонистов ангиотензина II, а также веществ, подавляющих систему ЦОГ, может вызвать дальнейшее снижение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности, которое носит, как правило, обратимый характер. Данное взаимодействие следует принимать во внимание у пациентов, принимающих нимесулид совместно с иАПФ или АПА. Поэтому при назначении данной комбинации лекарственных средств следует соблюдать осторожность, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, должна быть рассмотрена необходимость мониторинга почечной функции после начала комбинированной терапии и периодически впоследствии.

Воздействие нимесулида на фармакокинетику других лекарственных средств

Фуросемид: у здоровых добровольцев нимесулид временно снижал действие фуросемида на выведение натрия, в меньшей степени на выведения калия, а также снижал диуретический ответ. Совместный прием нимесулида и фуросемида приводит к уменьшению (приблизительно на 20%) площади под кривой "концентрация-время" (AUC) и снижению куммулятивной экскреции фуросемида без изменения почечного клиренса фуросемида.

Совместное назначение фуросемида и нимесулида требует осторожности у пациентов с нарушениями почечной или сердечной функции.

Литий: имеются данные о том, что НПВС уменьшают клиренс лития, что приводит к повышению уровня лития в плазме и токсичности лития. При назначении нимесулида пациентам, получающим терапию препаратами лития, следует осуществлять контроль уровня лития в плазме.

Были проведены исследования *in vivo* с целью выявления возможных фармакокинетических взаимодействий с глибенкламидом, теофилином, варфарином, дигоксином, циметидином и антацидными лекарственными средствами (например, комбинация алюминия и магния гидроксида). Клинически значимых взаимодействий не наблюдалось.

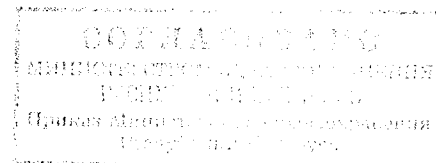
Нимесулид подавляет активность фермента CYP2C9. При одновременном приеме с нимесулидом лекарственных средств, являющихся субстратами фермента CYP2C9, концентрация указанных лекарственных средств в плазме может повышаться.

При назначении нимесулида менее чем за 24 часа до или менее чем через 24 часа после приема метотрексата следует соблюдать осторожность, так как в таких случаях уровень метотрексата в плазме и, соответственно, токсические эффекты данного лекарственного средства могут повышаться.

В связи с действием на почечные простагландины, ингибиторы синтеза простагландинов, к которым относится нимесулид, могут повышать нефротоксичность циклоспоринов.

Влияние других веществ на фармакокинетику нимесулида

Исследования *in vitro* показали, что нимесулид вытесняется с мест связывания толбутамидом, салициловой кислотой и вальпроевой кислотой. Несмотря на то, что данные взаимодействия были определены в плазме крови, указанные эффекты не наблюдались в процессе клинического применения нимесулида.

**Условия хранения**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 2,0 г порошка в пакете из комбинированного материала, запаянном с четырех сторон.
По десять, двадцать или тридцать пакетов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Информация о производителе

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4
Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by