

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕМЕСУЛІД® РАПІД
(REMESULIDE RAPID)

Склад:

діюча речовина: німесулід;

1 саше містить німесуліду в перерахуванні на 100 % суху речовину – 100 мг;

допоміжні речовини: цукор подрібнений (пудра); крохмаль кукурудзяний; глюкози розчин, висушений розпиленням; поліетиленгліколю (макроголу) цетостеариловий ефір; кислота лимонна безводна; ароматизатор із запахом апельсина.

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: гранульований порошок світло-жовтого кольору із запахом апельсина.

Фармакотерапевтична група. Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати, німесулід. Код АТХ M01A X17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) із анальгезуючими та жарознижувальними властивостями; німесулід діє як інгібітор ферменту циклооксигенази, яка бере участь у синтезі простагландинів.

Фармакокінетика.

Німесулід добре всмоктується при пероральному застосуванні. Після прийому разової дози 100 мг німесуліду максимальна концентрація у плазмі крові (3–4 мг/л) досягається у дорослих за 2–3 години. АUC дорівнює 20–35 мг*год/л за годину. Не було встановлено жодної статистично достовірної різниці між цими показниками та аналогічними показниками при застосуванні дози 100 мг німесуліду 2 рази на добу протягом 7 днів.

Зв'язування з білками плазми крові становить 97,5 %.

Німесулід значною мірою метаболізується у печінці різними шляхами, включаючи ізофермент 2C9 системи цитохрому P450 (CYP). Тому існує ймовірність його взаємодії з одночасно застосованими препаратами, які також метаболізуються за допомогою CYP2C9. Основним метаболітом є парагідрокси похідне, що також має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту у крові короткий (близько 0,8 години), однак швидкість його утворення невелика та значно нижча від швидкості абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід майже повністю кон'югований та є єдиним метаболітом, що може бути виявлений 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 у незміненому стані. Гідроксинімесулід, основний метаболіт, може бути виявлений тільки у вигляді глюкуроніду. Приблизно 29 % прийнятої дози після біотрансформації виводиться з калом.

Кінетичний профіль німесуліду у пацієнтів літнього віку не змінювався при прийомі разової або повторної дози.

При прийомі німесуліду пацієнтами з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) і здоровими добровольцями у дослідженнях максимальна

концентрація німесуліді та його основного метаболіту в плазмі крові у осіб з порушеннями функції нирок не перевищувала таку у здорових добровольців. Значення AUC і $t_{1/2}$ beta (період напіввиведення, бета-фаза) були на 50 % вище, але залишалися у межах кінетичних значень, що спостерігалися при застосуванні німесуліді у здорових добровольців. Повторний прийом лікарського засобу не призводив до його накопичення в організмі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю, первинної дисменореї.

Німесулід слід застосовувати лише як лікарський засіб другого ряду. Рішення про призначення німесуліді повинне ґрунтуватися на загальній оцінці ризиків для конкретного пацієнта.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до німесуліді або до будь-якої допоміжної речовини цього препарату;
- прояви гіперчутливості (наприклад, бронхоспазм, риніт, кропив'янка, поліпи в носі) в анамнезі, у тому числі реакції на прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ;
- гепатотоксичні реакції на прийом німесуліді в анамнезі;
- одночасне застосування інших потенційно гепатотоксичних речовин;
- алкоголізм, наркоманія;
- шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі у зв'язку з попередньою терапією НПЗЗ;
- активна або рецидивна пептична виразка/кровотеча (два або більше різних епізодів підтвердженого виразкового ураження або кровотечі) в анамнезі;
- цереброваскулярні кровотечі або інші активні кровотечі чи розлади, пов'язані з кровоточивістю;
- тяжкі порушення системи згортання крові;
- тяжка серцева недостатність;
- тяжке порушення функції нирок;
- порушення функції печінки;
- пацієнти з гарячкою та/або із симптомами, схожими на грип;
- діти віком до 12 років;
- третій триместр вагітності та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії:

Інші НПЗЗ: не рекомендується одночасне застосування препарату Ремесулід® Рапід та інших НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, яку приймають у протизапальних дозах (≥ 1 г – одноразова доза або ≥ 3 г – загальна добова доза).

Кортикостероїди: підвищують ризик утворення шлунково-кишкових виразок і кровотеч.

Антикоагулянти: ефект антикоагулянтів, таких як варфарин, може бути збільшений при одночасному застосуванні НПЗЗ.

Пацієнти, які приймають варфарин або подібні антикоагулянти, при лікуванні препаратом Ремесулід® Рапід мають підвищений ризик виникнення кровотеч. Тому такі комбінації не рекомендуються та протипоказані пацієнтам із тяжкими порушеннями процесів коагуляції. Якщо неможливо уникнути комбінації вказаних речовин, слід ретельно контролювати показники згортання крові.

Антиагрегантні речовини та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): одночасне застосування антиагрегантних речовин або СІЗЗС підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи ангіотензину II (АІІА): НПЗЗ можуть зменшити ефективність діуретиків та антигіпертензивних препаратів.

У деяких пацієнтів зі зниженою функцією нирок (наприклад, дегідратовані пацієнти або пацієнти літнього віку із порушеннями функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ

та інгібіторів циклооксигенази може призвести до погіршення функції нирок, включаючи ймовірність гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

Прояв такої взаємодії необхідно враховувати для пацієнтів, які повинні приймати Ремесулід® Рапід одночасно з інгібіторами АПФ або антагоністами ангіотензину II. Якщо ці лікарські засоби приймають одночасно, слід дотримуватися таких заходів, особливо для пацієнтів літнього віку: пацієнти повинні бути належним чином гідратовані, їх ниркові функції слід контролювати від початку комбінованого лікування та періодично робити аналізи.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив німесулід на фармакокінетику інших лікарських засобів
Фуросемід. У здорових добровольців німесулід тимчасово знижує ефект фуросеміду на виведення натрію та меншою мірою – на виведення калію, а також знижує реакцію на прийом діуретика.

Одночасне застосування німесулід та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) AUC та кумулятивної екскреції фуросеміду без змін ниркового кліренсу.

При одночасному застосуванні фуросеміду та німесулід слід проявляти обережність щодо пацієнтів із порушеннями функції нирок і серця.

Літій. Згідно з деякими повідомленнями НПЗЗ знижують кліренс літію, що призводить до збільшення рівня літію у плазмі крові і до токсичних проявів. Якщо німесулід призначається пацієнтам, які лікуються літієм, рівень літію слід ретельно контролювати.

In vivo вивчалися також можливі фармакокінетичні взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (комбінація алюмінію гідроксиду та магнію гідроксиду). Не було виявлено будь-якої клінічно значущої взаємодії.

Німесулід інгібує CYP2C9. Концентрації у плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються цим ферментом, можуть збільшуватися при одночасному застосуванні німесулід.

Потрібна обережність у разі, якщо німесулід призначають менше ніж за 24 години до прийому або менше ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові, таким чином може бути збільшена токсичність цього лікарського засобу.

Через вплив на ниркові простагландини інгібітори простагландинсинтетази, до яких належить німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Фармакокінетичні взаємодії: вплив інших лікарських засобів на ефективність німесулід
Дослідження *in vitro* показали, що німесулід витісняється із місць зв'язування толбутамідом, саліциловою кислотою та вальпроєвою кислотою.

Проте, незалежно від можливого впливу на рівень у плазмі крові, зазначені взаємодії не мають жодної клінічної значущості.

Особливості застосування.

Ризик виникнення побічних реакцій можна знизити шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найкоротшого періоду, достатнього для подолання симптомів захворювання.

Німесулід не можна застосовувати одночасно з НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2. Крім того, пацієнтам потрібно роз'яснити, що слід уникати одночасного застосування інших анальгетиків.

Якщо не спостерігається позитивний ефект лікування, слід припинити прийом препарату.

Вплив на функцію печінки.

Були рідкі повідомлення, що застосування німесулід супроводжувалося серйозними печінковими реакціями, включаючи дуже рідкі випадки летального наслідку. Пацієнтам, у яких під час лікування препаратом Ремесулід® Рапід виникають симптоми розладів печінки (наприклад, анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втома, темне забарвлення сечі), або пацієнтам, у яких виявлені аномальні результати обстеження функції печінки, лікування необхідно припинити. Таким пацієнтам не слід знову призначати німесулід. Після короткострокового застосування німесулід зафіксовано порушення функції печінки, які у більшості випадків були оборотними.

У пацієнтів, які застосовують німесулід та у яких спостерігається гарячка та/або симптоми, схожі на грип, лікування слід припинити.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Шлунково-кишкові кровотечі, виразкові ураження та перфорації: для всіх НПЗЗ повідомляти про шлунково-кишкові кровотечі, виразкові ураження та перфорації, які можуть бути летальними, у будь-який момент протягом лікування, із застережними симптомами і без них, у тому числі без попереднього анамнезу порушень шлунково-кишкового тракту.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразкового ураження та перфорації зростає при збільшенні дози НПЗЗ у пацієнтів з анамнезом пептичної виразки, особливо, якщо виразка була ускладнена кровотечею або перфорацією, та в осіб літнього віку. Такі пацієнти повинні лікуватися із застосуванням найнижчої ефективної дози препарату. Потрібно брати до уваги одночасне застосування протективних засобів (наприклад, мізопростолу або інгібіторів протонної помпи) для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, які одночасно лікуються ацетилсаліциловою кислотою в низьких дозах або іншими лікарськими засобами, які підвищують ризик ураження шлунково-кишкового тракту.

Пацієнтам з анамнезом шлунково-кишкової токсичності, особливо літнього віку, слід роз'яснити, щоб вони повідомляли про всі незвичні симптоми з боку черевної порожнини (зокрема, шлунково-кишкові кровотечі), особливо на початку лікування.

Кровотечі шлунково-кишкового тракту або виразкові ураження/перфорації можуть виникнути в будь-який момент під час лікування, при наявності застережливих симптомів або попередніх шлунково-кишкових розладів в анамнезі або без них. Якщо у пацієнта виявиться кровотеча шлунково-кишкового тракту або виразкове ушкодження, слід припинити застосування німесулід. Німесулід необхідно приймати з обережністю пацієнтам зі шлунково-кишковими розладами, включаючи пептичні виразки, кровотечі шлунково-кишкового тракту, виразковий коліт або хворобу Крона в анамнезі.

Слід проявляти обережність пацієнтам, які приймають супутні лікарські засоби, які можуть підвищувати ризик виразкового ушкодження або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, антикоагулянти, зокрема варфарин, СІЗЗС або антиагреганти, такі як ацетилсаліцилова кислота.

Якщо під час лікування препаратом Ремесулід® Рапід виникнуть шлунково-кишкові виразки або кровотечі, лікування слід припинити.

НПЗЗ слід з обережністю приймати пацієнтам зі шлунково-кишковим захворюванням в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки їх стан може погіршитися.

Пацієнти літнього віку: у пацієнтів літнього віку, які приймають НПЗЗ, побічні реакції виникають частіше, зокрема шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними. Тому рекомендується спостерігати за клінічним станом таких пацієнтів.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну системи.

Слід попередити та спостерігати за пацієнтами з анамнезом артеріальної гіпертензії та/або серцевої недостатності легкого та середнього ступеня тяжкості, оскільки при лікуванні НПЗЗ були повідомлення про випадки затримки рідини та набряків.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать, що застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах і протягом тривалого часу) може супроводжуватися незначним підвищенням ризику артеріального тромбоутворення (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Не існує достатніх даних, які могли б виключити цей ризик при застосуванні німесулід.

Прийом німесулід слід ретельно зважити для пацієнтів з погано компенсованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярним захворюванням. Подібним чином слід оцінювати ініціювання тривалого лікування пацієнтів із факторами ризику через серцево-судинні захворювання (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, тютюнопаління).

Оскільки німесулід може впливати на функції тромбоцитів, слід з обережністю застосовувати його пацієнтам із геморагічним діатезом. Однак препарат Ремесулід® Рапід не є заміною ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на функцію нирок.

Слід проявляти обережність щодо пацієнтів із порушеннями функції нирок та із захворюваннями серця, оскільки прийом німесулід може призвести до погіршення функцій нирок. У разі такого погіршення лікування слід припинити.

Вплив на шкіру. При лікуванні НПЗЗ дуже рідко повідомляли про серйозні шкірні реакції, які в деяких випадках були летальними, включаючи ексfolіативні дерматити, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Такі реакції найбільше загрожують пацієнтам на початку лікування, початок реакції найчастіше проявляється протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Ремесулід® Рапід слід припинити при появі перших ознак шкірних висипань, ураження слизових оболонок або будь-яких інших симптомів гіперчутливості.

Вплив на фертильність.

Застосування німесулідіду може призвести до зниження фертильності у жінок, тому не рекомендується застосовувати препарат у випадках, коли жінка планує вагітність. У жінок, які не можуть завагітніти або у яких існує підозра на безплідність, слід розглянути можливість припинення лікування препаратом Ремесулід® Рапід.

Гранули для приготування суспензії для перорального застосування Ремесулід® Рапід містять цукор, тому протипоказані пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози та галактози або при дефіциті цукрази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату Ремесулід® Рапід протипоказано протягом останнього триместру вагітності.

Так само, як і для інших НПЗЗ, не рекомендується застосування препарату Ремесулід® Рапід жінкам, які прагнуть завагітніти.

Інгібування синтезу простагландинів може мати негативний вплив на вагітність та/або на розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик мимовільного абортів, виникнення у плода вад серця та гастрошизису після прийому інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищився з менш ніж 1 % до майже 1,5 %. Вважається, що ризик підвищується зі збільшенням дози і тривалості лікування.

У дослідженнях на тваринах було доведено, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і летальності ембріона/плода. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, в тому числі з боку серцево-судинної системи.

Дослідження на кроликах показали атипову репродуктивну токсичність, але не існує жодних достовірних даних щодо застосування німесулідіду вагітними жінками. Отже, потенційний ризик для людини не визначений, тому застосування препарату протягом першого і другого триместру вагітності не рекомендується, якщо в цьому немає крайньої потреби.

Якщо препарат Ремесулід® Рапід приймають жінки, які прагнуть завагітніти або вагітні у першому та другому триместрі вагітності, ефективна доза повинна бути найнижчою, а період лікування – найкоротшим.

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

• у плода:

- серцево-легеневої токсичності (передчасне закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

- дисфункції нирок із можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном;

• у матері та плода в кінці вагітності:

- можливе збільшення часу кровотечі та 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.

З цих міркувань препарат Ремесулід® Рапід протипоказаний у третьому триместрі вагітності.

Невідомо, чи потрапляє німесулід у людей у грудне молоко. Препарат Ремесулід® Рапід протипоказаний жінкам, які годують груддю.

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

Не проводилися жодні дослідження з німесулідом, пов'язані з можливим впливом на здатність керувати автотранспортними засобами та працювати з механізмами. Однак пацієнтам, у яких після прийому препарату Ремесулід® Рапід виникає запаморочення, головний біль або сонливість, слід відмовитися від керування автотранспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу.

Рекомендується застосовувати після вживання їжі.

Вміст саше висипають у склянку, розчиняють водою і приймають перорально.

Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 днів.

Дорослі: одно саше 100 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку: корекція дози не потрібна.

Діти віком від 12 років: корекція дози не потрібна.

Діти віком до 12 років: німесулід дітям віком до 12 років протипоказаний.

Порушення функції нирок

Враховуючи фармакокінетику, для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) коригування дози не потрібне, однак у випадку важкого порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) препарат Ремесулід® Рапід протипоказаний.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки препарат Ремесулід® Рапід протипоказаний.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються такими: апатія, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, які при підтримуючій терапії зазвичай оборотні. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Крім того, може спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома, однак такі явища виникають рідко. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ, які можуть також виникати у випадку передозування.

При передозуванні НПЗЗ пацієнтам може бути призначена симптоматична та підтримуюча терапія. Не існує будь-яких специфічних антидотів. Немає жодної інформації про ефективність гемодіалізу, але якщо взяти до уваги високий ступінь зв'язування німесуліду з білками плазми крові (до 97,5 %), то мало ймовірно, що діаліз виявиться ефективним при передозуванні. При наявності симптомів передозування або після застосування великої дози препарату протягом 4 годин після його прийому пацієнтам може бути призначено активоване вугілля (60–100 г для дорослих) та/або осмотичний проносний засіб. Форсований діурез, підвищення лужності сечі, гемодіаліз та гемоперфузія можуть бути неефективними внаслідок високого ступеня зв'язування німесуліду з білками плазми крові. Слід контролювати функції нирок і печінки.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що прийом деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах і при тривалому застосуванні) може супроводжуватися помірним підвищенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

При лікуванні НПЗЗ були також повідомлення про набряки, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність. Дуже рідкими були повідомлення про шкірні бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Найчастіше спостерігаються побічні шлунково-кишкові реакції. Можуть виникати пептичні

виразки, перфорації або шлунково-кишкові кровотечі, іноді летальні, особливо у людей літнього віку. Після лікування спостерігалися також нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, біль у животі, випорожнення чорного кольору, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона. Рідше спостерігався гастрит.

Наступний перелік побічних реакцій ґрунтується на результатах проведених контрольованих клінічних досліджень і на постмаркетинговому спостереженні з подальшою оцінкою виникнення побічних ефектів: дуже часті (>1/10); часті (>1/100, <1/10); нечасті (>1/1000, <1/100); рідкі (>1/10000, < 1/1000); дуже рідкі (<1/10000), включаючи поодинокі випадки.

З боку системи крові	Рідкі	Анемія* Еозинофілія*
	Дуже рідкі	Тромбоцитопенія Панцитопенія Пурпура
З боку імунної системи	Рідкі	Гіперчутливість*
	Дуже рідкі	Анафілаксія
Порушення метаболізму і травлення	Рідкі	Гіперкаліємія*
З боку психіки	Рідкі	Відчуття тривоги* Нервозність* Жахливі сновидіння
З боку нервової системи	Нечасті	Запаморочення*
	Дуже рідкі	Головний біль Сонливість Енцефалопатія (синдром Рейє)
З боку органів зору	Рідкі	Нечіткий зір*
	Дуже рідкі	Порушення зору
З боку органів слуху та ушного лабіринту	Дуже рідкі	Вертиго
Порушення серцевої діяльності	Рідкі	Тахікардія*
З боку судин	Нечасті	Артеріальна гіпертензія*
	Рідкі	Кровотечі* Коливання артеріального тиску* Припливи*
З боку дихальної системи	Нечасті	Задишка*
	Дуже рідкі	Астма Бронхоспазм
З боку шлунково-кишкового тракту	Часті	Діарея* Нудота* Блювання*
	Нечасті	Запор* Метеоризм* Шлунково-кишкові кровотечі Виразка та перфорація дванадцятипалої кишки Виразка та перфорація шлунка
	Дуже рідкі	Гастрит* Біль у животі Диспепсія Стоматит Випорожнення чорного кольору
З боку печінки і жовчних шляхів	Часті	Збільшення рівня ферментів печінки*
	Дуже рідкі	Гепатит Митгевий (фульмінантний) гепатит (в тому числі з летальним наслідком)

		Жовтяниця Холестаз
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Нечасті	Свербіж* Шкірні висипання* Підвищена пітливість*
	Рідкі	Еритема* Дерматит*
	Дуже рідкі	Кропив'янка Ангіоневротичний набряк Набряк обличчя Поліформна еритема Синдром Стівенса-Джонсона Токсичний епідермальний некроліз
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	Рідкі	Дизурія* Гематурія*
	Дуже рідкі	Затримка сечовипускання* Ниркова недостатність Олігурія Інтерстиціальний нефрит
<i>Загальні порушення</i>	Нечасті	Набряк*
	Рідкі	Нездужання* Астенія*
	Дуже рідкі	Гіпотермія

* Частота виникнення ґрунтується на клінічних дослідженнях

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 мг/2 г в саше. По 10 саше у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 30.08.2019.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
30.08.2019 № 1925
Регистрационное удостоверение
№ UA/17626/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

РЕМЕСУЛИД РАПИД
(REMESULIDE RAPID)

Состав:

действующее вещество: нимесулид;

1 саше содержит нимесулида в пересчете на 100 % сухое вещество – 100 мг;

вспомогательные вещества: сахар измельченный (пудра); крахмал кукурузный; глюкозы раствор, высушенный распылением; полиэтиленгликоля (макрогола) цетостеариловый эфир; кислота лимонная безводная; ароматизатор с запахом апельсина.

Лекарственная форма. Гранулы для оральной суспензии.

Основные физико-химические свойства: гранулированный порошок светло-желтого цвета с запахом апельсина.

Фармакотерапевтическая группа. Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, нимесулид. Код АТХ М01А Х17.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Нимесулид относится к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с анальгезирующими и жаропонижающими свойствами; нимесулид действует как ингибитор фермента циклооксигеназы, которая принимает участие в синтезе простагландинов.

Фармакокинетика.

Нимесулид хорошо всасывается при пероральном применении. После приема разовой дозы 100 мг нимесулида максимальная концентрация в плазме крови (3–4 мг/л) достигается у взрослых за 2–3 часа. АUC равна 20–35 мг*ч/л в час. Не было установлено ни одной статистически достоверной разницы между этими показателями и аналогичными показателями при применении дозы 100 мг нимесулида 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Связывание с белками плазмы крови составляет 97,5 %.

Нимесулид в значительной степени метаболизируется в печени различными путями, включая изофермент 2C9 системы цитохрома P450 (CYP). Поэтому существует вероятность его взаимодействия с одновременно применяемыми препаратами, которые также метаболизируются с помощью CYP2C9. Основным метаболитом является парагидроксипроизводное, которое также обладает фармакологической активностью. Время до появления этого метаболита в крови короткое (около 0,8 часа), однако скорость его образования небольшая и значительно ниже скорости абсорбции нимесулида. Гидроксинимесулид почти полностью конъюгированный и является единственным метаболитом, который может быть обнаружен в плазме крови. Период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3,2–6 часов.

Нимесулид выводится преимущественно с мочой (около 50 % принятой дозы). Только 1–3 % выводится в неизменном виде. Гидроксинимесулид, основной метаболит, может быть обнаружен только в виде глюкуронида. Примерно 29 % принятой дозы после биотрансформации выводится с калом.

Кинетический профиль нимесулида у пациентов пожилого возраста не менялся при приеме разовой или повторной дозы.

При приеме нимесулида пациентами с почечной недостаточностью легкой или средней степени (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) и здоровыми добровольцами в исследованиях максимальная концентрация нимесулида и его основного метаболита в плазме крови у лиц с нарушениями функции почек не превышала таковую у здоровых добровольцев. Значение AUC и $t_{1/2}$ beta (период полувыведения, бета-фаза) были на 50 % выше, но оставались в пределах кинетических значений, наблюдавшихся при применении нимесулида у здоровых добровольцев.

Повторный прием лекарственного средства не приводил к его накоплению в организме.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение острой боли, первичной дисменореи.

Нимесулид следует применять только как лекарственное средство второго ряда. Решение о назначении нимесулида должно основываться на общей оценке рисков для конкретного пациента.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к нимесулиду или к любому вспомогательному веществу этого препарата;
- проявления гиперчувствительности (например, бронхоспазм, ринит, крапивница, полипы в носу) в анамнезе, в том числе реакции на прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВС;
- гепатотоксические реакции на прием нимесулида в анамнезе;
- одновременное применение других потенциально гепатотоксических веществ;
- алкоголизм, наркомания;
- желудочно-кишечные кровотечения или перфорации в анамнезе в связи с предшествующей терапией НПВС;
- активная или рецидивирующая пептическая язва/кровотечение (два или более различных эпизодов подтвержденного язвенного поражения или кровотечения) в анамнезе;
- цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или расстройства, связанные с кровоточивостью;
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелое нарушение функции почек;
- нарушение функции печени;
- пациенты с лихорадкой и/или с симптомами, похожими на грипп;
- дети до 12 лет;
- третий триместр беременности и период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Фармакодинамические взаимодействия:

Другие НПВС: не рекомендуется одновременное применение препарата Ремесулид Рапид и других НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту, которую принимают в противовоспалительных дозах (≥ 1 г – однократная доза или ≥ 3 г – общая суточная доза).

Кортикостероиды: повышают риск образования желудочно-кишечных язв и кровотечений.

Антикоагулянты: эффект антикоагулянтов, таких как варфарин, может быть увеличен при одновременном применении НПВС.

Пациенты, принимающие варфарин или подобные антикоагулянты, при лечении препаратом Ремесулид Рапид имеют повышенный риск возникновения кровотечений. Поэтому такие комбинации не рекомендуются и противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями процессов коагуляции. Если невозможно избежать комбинации указанных веществ, следует тщательно контролировать показатели свертывания крови.

Антиагрегантные вещества и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение антиагрегантных веществ или СИОЗС повышает риск

желудочно-кишечного кровотечения.

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) и антагонисты ангиотензина II (АПА): НПВС могут снизить эффективность диуретиков и антигипертензивных препаратов.

У некоторых пациентов со сниженной функцией почек (например, дегидратированные пациенты или пациенты пожилого возраста с нарушениями функции почек) одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов циклооксигеназы может привести к ухудшению функции почек, включая вероятность острой почечной недостаточности, которая обычно является обратимой.

Проявление такого взаимодействия необходимо учитывать для пациентов, которые должны принимать Ремесулид Рапид одновременно с ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензина II. Если эти лекарственные средства принимают одновременно, следует соблюдать следующие меры, особенно для пациентов пожилого возраста: пациенты должны быть должным образом гидратированные, их почечные функции следует контролировать от начала комбинированного лечения и периодически делать анализы.

Фармакокинетические взаимодействия: влияние нимесулида на фармакокинетику других лекарственных средств

Фуросемид. У здоровых добровольцев нимесулид временно снижает эффект фуросемида на выведение натрия и в меньшей степени – на выведение калия, а также снижает реакцию на прием диуретика.

Одновременное применение нимесулида и фуросемида приводит к уменьшению (примерно на 20 %) AUC и кумулятивной экскреции фуросемида без изменений почечного клиренса.

При одновременном применении фуросемида и нимесулида следует проявлять осторожность в отношении пациентов с нарушениями функции почек и сердца.

Литий. Согласно некоторым сообщениям НПВС снижают клиренс лития, что приводит к увеличению уровня лития в плазме крови и к токсическим проявлениям. Если нимесулид назначают пациентам, которые лечатся литием, уровень лития следует тщательно контролировать.

In vivo изучались также возможные фармакокинетические взаимодействия с глибенкламидом, теofilлином, варфарином, дигоксином, циметидином и антацидными препаратами (комбинация алюминия гидроксида и магния гидроксида). Не было выявлено какого-либо клинически значимого взаимодействия.

Нимесулид ингибирует CYP2C9. Концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые метаболизируются этим ферментом, могут увеличиваться при одновременном применении нимесулида.

Нужна осторожность в случае, если нимесулид назначают меньше чем за 24 часа до приема или меньше чем через 24 часа после приема метотрексата, поскольку возможно повышение уровня последнего в сыворотке крови, таким образом может быть увеличена токсичность этого лекарственного средства.

Из-за влияния на почечные простагландины ингибиторы простагландинсинтетазы, к которым относится нимесулид, могут повышать нефротоксичность циклоспоринов.

Фармакокинетические взаимодействия: влияние других лекарственных средств на эффективность нимесулида

Исследования *in vitro* показали, что нимесулид вытесняется из мест связывания толбутамидом, салициловой кислотой и вальпроевой кислотой.

Однако, независимо от возможного влияния на уровень в плазме крови, указанные взаимодействия не имеют никакой клинической значимости.

Особенности применения.

Риск возникновения побочных реакций можно снизить путем применения минимальной эффективной дозы в течение кратчайшего периода, достаточного для преодоления симптомов заболевания.

Нимесулид нельзя применять одновременно с НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Кроме того, пациентам нужно разъяснить, что следует избегать одновременного применения других анальгетиков.

Если не наблюдается положительный эффект лечения, следует прекратить прием препарата.

Влияние на функцию печени.

Были редкие сообщения, что применение нимесулида сопровождалось серьезными печеночными реакциями, включая очень редкие случаи летального исхода. Пациентам, у которых во время лечения препаратом Ремесулид Рапид появляются симптомы расстройств печени (например, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, усталость, темное окрашивание мочи), или пациентам, у которых обнаружены аномальные результаты обследования функции печени, лечение необходимо прекратить. Таким пациентам не следует снова назначать нимесулид. После краткосрочного применения нимесулида зафиксированы нарушения функции печени, которые в большинстве случаев были обратимыми.

У пациентов, которые применяют нимесулид и у которых наблюдается лихорадка и/или симптомы, похожие на грипп, лечение следует прекратить.

Влияние на желудочно-кишечный тракт.

Желудочно-кишечные кровотечения, язвенные поражения и перфорации: для всех НПВС сообщали о желудочно-кишечных кровотечениях, язвенных поражениях и перфорациях, которые могут быть летальными, в любой момент в течение лечения, с предупреждающими симптомами и без них, в том числе без предыдущего анамнеза нарушений желудочно-кишечного тракта.

Риск желудочно-кишечного кровотечения, язвенного поражения и перфорации возрастает при увеличении дозы НПВС у пациентов с анамнезом пептической язвы, особенно, если язва была осложнена кровотечением или перфорацией, и у лиц пожилого возраста. Такие пациенты должны лечиться с применением минимальной эффективной дозы препарата. Нужно принимать во внимание одновременное применение протективных средств (например, мизопростол или ингибиторов протонной помпы) для таких пациентов, а также для пациентов, которые одновременно лечатся ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или другими лекарственными средствами, которые повышают риск поражения желудочно-кишечного тракта.

Пациентам с анамнезом желудочно-кишечной токсичности, особенно пожилого возраста, следует разъяснить, чтобы они сообщали обо всех необычных симптомах со стороны брюшной полости (в частности, о желудочно-кишечных кровотечениях), особенно в начале лечения.

Кровотечения желудочно-кишечного тракта или язвенные поражения/перфорации могут возникнуть в любой момент во время лечения, при наличии предупреждающих симптомов или предыдущих желудочно-кишечных расстройств в анамнезе или без них. Если у пациента окажется кровотечение желудочно-кишечного тракта или язвенные повреждения, следует прекратить применение нимесулида. Нимесулид необходимо принимать с осторожностью пациентам с желудочно-кишечными расстройствами, включая пептические язвы, кровотечения желудочно-кишечного тракта, язвенный колит или болезнь Крона в анамнезе.

Следует проявлять осторожность пациентам, принимающим сопутствующие лекарственные средства, которые могут повышать риск язвенного повреждения или кровотечения, такие как пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, в частности варфарин, СИОЗС или антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота.

Если во время лечения препаратом Ремесулид Рапид возникнут желудочно-кишечные язвы или кровотечения, лечение следует прекратить.

НПВС следует с осторожностью принимать пациентам с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку их состояние может ухудшиться.

Пациенты пожилого возраста: у пациентов пожилого возраста, принимающих НПВС, побочные реакции возникают чаще, в частности желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными. Поэтому рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием таких пациентов.

Влияние на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы.

Следует предупредить и наблюдать за пациентами с анамнезом артериальной гипертензии и/или сердечной недостаточности легкой и средней степени, поскольку при лечении НПВС были сообщения о случаях задержки жидкости и отеков.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВС (особенно в высоких дозах и в течение длительного времени)

может сопровождаться незначительным повышением риска артериального тромбообразования (например, инфаркта миокарда или инсульта). Нет данных, которые могли бы исключить этот риск при применении нимесулида.

Прием нимесулида следует тщательно взвесить для пациентов с плохо компенсированной артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярным заболеванием. Подобным образом следует оценивать инициирование длительного лечения пациентов с факторами риска вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, табакокурение).

Поскольку нимесулид может влиять на функции тромбоцитов, следует с осторожностью применять его пациентам с геморрагическим диатезом. Однако препарат Ремесулид Рапид не является заменой ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние на функцию почек.

Следует проявлять осторожность в отношении пациентов с нарушениями функции почек и с заболеваниями сердца, поскольку прием нимесулида может привести к ухудшению функции почек. В случае такого ухудшения лечение следует прекратить.

Влияние на кожу.

При лечении НПВС очень редко сообщали о серьезных кожных реакциях, которые в некоторых случаях были летальными, включая эксфолиативные дерматиты, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Такие реакции более всего угрожают пациентам в начале лечения, начало реакции чаще всего проявляется в течение первого месяца лечения. Применение препарата Ремесулид Рапид следует прекратить при появлении первых признаков кожных высыпаний, поражения слизистых оболочек или любых других симптомов гиперчувствительности.

Влияние на фертильность.

Применение нимесулида может привести к снижению фертильности у женщин, поэтому не рекомендуется применять препарат в случаях, когда женщина планирует беременность. У женщин, которые не могут забеременеть или у которых есть подозрение на бесплодие, следует рассмотреть возможность прекращения лечения препаратом Ремесулид Рапид.

Гранулы для приготовления суспензии для перорального применения Ремесулид Рапид содержат сахар, поэтому противопоказаны пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы и галактозы или при дефиците сахарозы-изомальтазы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение препарата Ремесулид Рапид противопоказано в течение последнего триместра беременности.

Так же, как и для других НПВС, не рекомендуется применение препарата Ремесулид Рапид женщинам, которые стремятся забеременеть.

Ингибирование синтеза простагландинов может иметь негативное влияние на беременность и/или на развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного аборта, возникновения у плода пороков сердца и гастрошизиса после приема ингибиторов синтеза простагландинов в начале беременности. Абсолютный риск развития аномалии сердечно-сосудистой системы повысился с менее чем 1 % до почти 1,5 %. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и продолжительности лечения.

В исследованиях на животных было доказано, что применение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационных потерь и летальности эмбриона/плода. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Исследования на кроликах показали атипичную репродуктивную токсичность, но не существует никаких достоверных данных о применении нимесулида беременными женщинами. Следовательно, потенциальный риск для человека не определен, поэтому

применение препарата в течение первого и второго триместра беременности не рекомендуется, если в этом нет крайней необходимости.

Если препарат Ремесулид Рапид принимают женщины, которые стремятся забеременеть или беременные в первом и втором триместре беременности, эффективная доза должна быть самой низкой, а период лечения – наиболее коротким.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут привести к развитию

- у плода:

- сердечно-легочной токсичности (преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия);

- дисфункции почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности с олигогидрамнионом;

- у матери и плода в конце беременности:

- возможно увеличение времени кровотечения и антиагрегационный эффект, который может возникнуть даже при применении очень низких доз препарата;

- угнетение сократительной деятельности матки, которое может привести к задержке или удлинению периода родов.

По этой причине препарат Ремесулид Рапид противопоказан в третьем триместре беременности.

Неизвестно, попадает ли нимесулид у людей в грудное молоко. Препарат Ремесулид Рапид противопоказан женщинам, кормящим грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Не проводились никакие исследования с нимесулидом, связанные с возможным влиянием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако пациентам, у которых после приема препарата Ремесулид Рапид возникает головокружение, головная боль или сонливость, следует отказаться от управления транспортными средствами или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Для того, чтобы минимизировать возможные нежелательные побочные эффекты, нужно применять минимально эффективную дозу в течение наиболее короткого времени.

Рекомендуется применять после приема пищи.

Содержимое саше высыпают в стакан, растворяют водой и принимают перорально.

Максимальная продолжительность курса лечения нимесулидом составляет 15 дней.

Взрослые: одно саше 100 мг 2 раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Дети от 12 лет: коррекция дозы не требуется.

Дети до 12 лет: нимесулид детям до 12 лет противопоказан.

Нарушения функции почек

Учитывая фармакокинетику, для пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) корректировка дозы не нужна, однако в случае тяжелого нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) препарат Ремесулид Рапид противопоказан.

Нарушения функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени препарат Ремесулид Рапид противопоказан.

Дети.

Применять детям старше 12 лет.

Передозировка.

Симптомы острой передозировки НПВС обычно ограничиваются такими: апатия, сонливость, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, которые при поддерживающей терапии обычно обратимы. Возможно возникновение желудочно-кишечного кровотечения. Кроме того, может

наблюдаться артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома, однако такие явления возникают редко. Были сообщения об анафилактикоидных реакциях при применении терапевтических доз НПВС, которые могут возникать в случае передозировки. При передозировке НПВС пациентам может быть назначена симптоматическая и поддерживающая терапия. Не существует каких-либо специфических антидотов. Нет никакой информации об эффективности гемодиализа, но если принять во внимание высокую степень связывания нимесулида с белками плазмы крови (до 97,5 %), то маловероятно, что диализ окажется эффективным при передозировке. При наличии симптомов передозировки или после применения большой дозы препарата в течение 4 часов после его приема пациентам может быть назначен активированный уголь (60–100 г для взрослых) и/или осмотическое слабительное средство. Форсированный диурез, повышение щелочности мочи, гемодиализ и гемоперфузия могут быть неэффективными вследствие высокой степени связывания нимесулида с белками плазмы крови. Следует контролировать функции почек и печени.

Побочные реакции.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что прием некоторых НПВС (особенно в высоких дозах и при длительном применении) может сопровождаться умеренным повышением риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта).

При лечении НПВС были также сообщения про отеки, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность. Очень редкими были сообщения о кожных буллезных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Чаще всего наблюдаются побочные желудочно-кишечные реакции. Могут возникать пептические язвы, перфорации или желудочно-кишечные кровотечения, иногда летальные, особенно у людей пожилого возраста. После лечения наблюдались также тошнота, рвота, диарея, метеоризм, запор, диспепсия, боль в животе, испражнения черного цвета, кровавая рвота, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона. Реже наблюдался гастрит.

Следующий перечень побочных реакций основывается на результатах проведенных контролируемых клинических исследований и на постмаркетинговом наблюдении с последующей оценкой возникновения побочных эффектов: очень частые (> 1/10); частые (> 1/100, <1/10); нечастые (> 1/1000, <1/100); редкие (> 1/10000, <1/1000); очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи.

<i>Со стороны системы крови</i>	Редкие	Анемия* Эозинофилия*
	Очень редкие	Тромбоцитопения Панцитопения Пурпура
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Редкие	Гиперчувствительность*
	Очень редкие	Анафилаксия
<i>Нарушения метаболизма и пищеварения</i>	Редкие	Гиперкалиемия*
<i>Со стороны психики</i>	Редкие	Ощущение тревоги* Нервозность* Кошмарные сновидения
<i>Со стороны нервной системы</i>	Нечастые	Головокружение*
	Очень редкие	Головная боль Сонливость Энцефалопатия (синдром Рейе)
<i>Со стороны органов зрения</i>	Редкие	Нечеткое зрение*
	Очень редкие	Нарушение зрения
<i>Со стороны органов слуха и ушного лабиринта</i>	Очень редкие	Вертиго
<i>Нарушения сердечной деятельности</i>	Редкие	Тахикардия*

<i>Со стороны сосудов</i>	Нечастые	Артериальная гипертензия*
	Редкие	Кровотечение* Колебания артериального давления* Приливы*
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	Нечастые	Одышка*
	Очень редкие	Астма Бронхоспазм
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Частые	Диарея* Тошнота* Рвота *
	Нечастые	Запор* Метеоризм* Желудочно-кишечные кровотечения Язва и перфорация двенадцатиперстной кишки Язва и перфорация желудка
	Очень редкие	Гастрит* Боль в животе Диспепсия Стоматит Испражнения черного цвета
<i>Со стороны печени и желчных путей</i>	Частые	Увеличение уровня ферментов печени*
	Очень редкие	Гепатит Мгновенный (фульминантный) гепатит (в том числе с летальным исходом) Желтуха Холестаз
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечастые	Зуд* Кожные высыпания* Повышенная потливость*
	Редкие	Эритема* Дерматит*
	Очень редкие	Крапивница Ангioneвротический отек Отек лица Полиформная эритема Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Редкие	Дизурия* Гематурия*
	Очень редкие	Задержка мочеиспускания* Почечная недостаточность Олигурия Интерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения</i>	Нечастые	Отек*
	Редкие	Недомогание* Астения*
	Очень редкие	Гипотермия

* Частота возникновения основывается на клинических исследованиях.

Срок годности. 2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

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

Упаковка. По 100 мг/2 г в саше. По 10 саше в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 30.08.2019.