МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апонил®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Апонил®

Международное непатентованное название: нимесулид

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: нимесулид 100,00 мг

Вспомогательные вещества:

Докузат натрия	1,50 мг
Гипролоза	0,80 мг
Лактозы моногидрат	153,70 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)	35,00 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	100,00 мг
Масло растительное гидрогенизированное	8,00 мг
Магния стеарат	1,00 мг

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны, светло-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AX17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нимесулид относится к НПВП из класса сульфонанилидов. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. Селективно ингибирует активность изофермента циклооксигеназы (ЦОГ) - ЦОГ-2, в меньшей степени обратимо угнетает активность изофермента ЦОГ-1, благодаря чему реже вызывает побочные эффекты; связанные с подавлением синтеза простагландина в здоровых тканях, в том числе в слизистой оболочке желудка и почках.

Угнетает активность фагоцитоза полиморфно-ядерных нейтрофилов. Тормозит перекисное окисление липидов, уменьшает образование активных форм кислорода (радикала гидроксила, супероксида, гипохлорной кислоты) и свободных кислородных радикалов (окиси азота и пероксинитрита), являющихся ключевыми медиаторами воспаления и деструктивных изменений клеток. В относительно высоких концентрациях тормозит адгезию нейтрофилов и экспрессию ими рецепторов. Угнетая фосфодиэстеразу IV, увеличивает внутриклеточное содержание 3,5 ц-АМФ; в результате чего уменьшается синтез и высвобождение. гистамина; лейкотриенов, провоспалительных цитокинов и энзимов из лейкоцитов. Ингибирует высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов.

Подавляет образование фактора активации тромбоцитов и фактора некроза опухоли альфа. Способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы, стромелизина), вызывающих деструкцию протеогликанов, коллагена и других компонентов матрицы хрящевой и соединительной ткани. Угнетает процессы апоптоза в хондроцитах и других соединительнотканных клетках у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов, в том числе остеоартрозом. Уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений.

В эксперименте было показано, что нимесулид, индуцируя внутриклеточную фосфориляцию, активирует глюкокортикоидные рецепторы человеческих фибробластов синовиальной оболочки и их связывание с генами-мишенями.

При первичной дисменорее эффективность препарата связана со снижением внутриматочного давления и содержания простагландина F2α в полости матки.

Обезболивающее действие развивается быстро - через 19-30 мин после приема препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция при приеме внутрь - высокая. Прием пищи снижает скорость абсорбции, не влияя на её степень. После однократного приема 100 мг нимесулида максимальная концентрация (Cmax) достигается в плазме через 2-3 часа и составляет 3-4 мг/л.

Распределение

Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) - от 20 до 35 мг*ч/л. Двукратное увеличение дозы на протяжении 7 дней не влияет на эти значения. Объем распределения - 0,19-0,35 л/кг. До 97,5 % связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Нимесулид интенсивно метаболизируется в печени несколькими путями, включая участие изофермента CYP2C9 цитохрома P450. Поэтому при комбинированном применении с препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, предполагается возможность их взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Единственным метаболитом нимесулида, обнаруженным в плазме, является фармакологически активное пара-гидроксипроизводное - гидроксинимесулид, существующий в виде глюкуроната.

Выведение

Нимесулид выводится, в основном, с мочой (примерно 50% дозы) в течение суток. Только от 1% до 3% выделяется в неизмененном виде. Приблизительно 29% от дозы выделяется через кишечник с калом. Терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 6-8 ч. Период полувыведения нимесулида ($t_{1/2}$) составляет 3,2 - 6 ч, гидроксинимесулида - 2,89 - 4,78 часа. Гидроксинимесулид выводится почками (до 65 %) и с желчью (35 %). При длительном применении нимесулида кумуляции не наблюдается.

Лица пожилого возраста

У пожилых людей фармакокинетический профиль нимесулида не меняется после однократного или многократного применения.

Пациенты с почечной недостаточностью

В клиническом исследовании, проведенном у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30 - 80 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами, при применении одной дозы нимесулида было показано, что пиковые уровни нимесулида в плазме крови и его основного метаболита были одинаковыми в обеих группах. AUC и $t_{1/2}$ были на 50% выше у пациентов с почечной недостаточностью, однако всегда в пределах кинетических значений, наблюдаемых для нимесулида у здоровых добровольцев.

Показания к применению:

Терапия острой боли:

- боль в нижней части спины и/или области поясницы;
- болевой синдром, связанный с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе тендиниты, бурситы;
- боль при ушибах, растяжениях связок и вывихах суставов;
- зубная боль;

- симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом4
- первичная альгодисменорея.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа, околоносовых пазух и непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе;
- одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП);
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- период после аортокоронарного шунтирования;
- лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях;
- подозрение на острую хирургическую патологию;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП;
- цереброваскулярные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью;
- тяжелые нарушения свертывания крови;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); прогрессирующее заболевание почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- печеночная недостаточность, активное заболевание печени;
- детский возраст до 12 лет;

- беременность и период грудного вскармливания;
- алкоголизм, наркотическая зависимость.

С осторожностью:

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца;
- цереброваскулярные заболевания;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- заболевания периферических артерий;
- геморрагический диатез;
- курение;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин);
- анамнестические данные о развитии эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*;
- пожилой возраст;
- длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов;
- частое употребление алкоголя;
- тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани;
- сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами:

- антикоагулянты (например, варфарин);
- антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Как и другие НПВП, которые ингибируют синтез простагландинов, нимесулид может отрицательно влиять на течение беременности и/или на развитие эмбриона и может приводить к преждевременному закрытию артериального протока, гипертензии в системе

легочной артерии плода, нарушению функции почек, которое может переходить в почечную недостаточность с олигурией у плода, к повышению риска кровотечений, снижению контрактильности матки, возникновению периферических отеков у матери.

Применение у женщин с 20 недели беременности связано с возможным развитием маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Применение нимесулида в период беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Применение нимесулида в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) назначают по 100 мг 2 раза в день. Принимают после еды с достаточным количеством еды. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг.

Пациенты пожилого возраста

При терапии пожилых пациентов коррекции суточной дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) коррекции дозы не требуется, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью 9клиренс креатинина менее 30 мл\мин) нимесулид противопоказан.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение нимесулида у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

Для уменьшения вероятности развития побочных эффектов рекомендуется принимать минимальную эффективную дозу в течение минимально короткого времени. Максимальная продолжительность курса лечения нимесулидом- 15 дней.

Побочное действие

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (1/10), часто (от 1/100 до <1/10), нечасто (от 1/1000 до <1/100), редко (0,01 % до 0,1%), очень редко (от 1/10 000 до <1/1000).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Анемия, эозинофилия*
	Очень редко	Тромбоцитопения Панцитопения Пурпура

Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакция гиперчувствительности*
	Очень редко	Анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	Редко	Гиперкалиемия*
Психические нарушения	Редко	Тревожность* Повышенная возбудимость* Кошмарные сновидения*
Нарушения стороны нервной системы	Нечасто	Голокружение*
	Очень редко	Головная боль Сонливость Энцефалопатия (синдром Рейе)
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Нечеткость зрения*
	Очень редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Очень редко	Вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	Редко	Тахикардия*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипертензия*
	Редко	Кровоизлияния* Перепады кровяного давления Приливы*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка*
	Очень редко	Астма Бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея* Тошнота* Рвота*
	Нечасто	Запор* Метеоризм* Гастрит Желудочно-кишечное кровотечение Язва двенадцатиперстной кишки Язва и перфорация желудка
	Очень редко	Гастрит* Боли в области живота Расстройство пищеварения Стоматит Мелена
Нарушения со стороны печени и	Часто	Повышение уровня печеночных ферментов

желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит Молниеносный гепатит (включая летальные исходы) Желтуха Холестаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Зуд* Сыпь* Усиление потоотделения
	Редко	Эритема* Дерматит
	Очень редко	Крапивница Ангионевротический отек Отечность лица Полиморфная эритема Синдром Стивена-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Дизурия* Гематурия*
	Очень редко	Задержка мочеиспускания* Почечная недостаточность Олигурия Интерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Отечность*
	Редко	Общее недомогание* Астения*
	Очень редко	Гипотермия

* Частота определена на основе данных клинических исследований

Передозировка

Симптомы: апатия, сонливость, тошнота, рвота, боли в эпигастрии. Они, как правило, обратимы при оказании поддерживающего ухода за больными. Может возникнуть желудочно-кишечное кровотечение, очень редко - повышение артериального давления, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания, кома.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет. Рекомендуется промывание желудка, назначение адсорбентов, инфузионной терапии, осмотических диуретиков и симптоматических средств. В случае, если передозировка произошла в течение последних 4 часов, необходимо вызвать рвоту, обеспечить прием активированного угля (60-100 г для взрослого человека) и осмотических слабительных.

Форсированный диурез, защелачивание мочи, гемодиализ, переливание крови не эффективны из-за высокой степени связи препарата с белками плазмы (до 97,5%).

Необходимо контролировать функцию печени и почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Глюкокортикостероиды повышают риск возникновения эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и кровотечения.

Антитромбоцитарные препараты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), например, *флуоксетин*, повышают риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Антикоагулянты. НПВП могут усиливать действие антикоагулянтов, таких, как *варфарин*, или препаратов, обладающих антитромбоцитарным действием, таких, как *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.

Диуретики. НПВП могут снижать действие диуретиков.

У здоровых добровольцев нимесулид временно снижает выведение натрия под действием *фуросемида*, в меньшей степени – выведение калия и снижает собственно диуретический эффект.

Одновременное применение нимесулида и фуросемида приводит к уменьшению (приблизительно на 20%) площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и снижению кумулятивной экскреции фуросемида без изменения почечного клиренса фуросемида.

Одновременное применение фуросемида и нимесулида требует осторожности у пациентов с почечной или сердечной недостаточностью.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина-II

НПВП могут снижать действие гипотензивных препаратов. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (клиренскреатинина 30-60 мл/мин) при одновременном применении ингибиторовАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и средств, подавляющих систему циклооксигеназы (НПВП, антиагреганты), возможно дальнейшее ухудшение функции почек и возникновение острой почечной недостаточности, которая, как правило, бывает обратимой. Эти взаимодействия следует учитывать у пациентов, принимающих нимесулид в сочетании с ингибиторами АПФ

или антагонистами рецепторов ангиотензина II. Поэтому одновременное применение этих препаратов следует осуществлять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а почечную функцию следует тщательно контролировать после начала одновременного применения.

Мифепристон. В связи с теоретическим риском изменения эффективности мифепристона под влиянием ингибиторов синтеза простагландинов, НПВП не следует применять ранее, чем через 8 -12 сут после отмены мифепристона.

Есть данные о том, что НПВП уменьшают клиренс ***лития***, что приводит к повышению концентрации лития в плазме крови и его токсичности. При применении нимесулида у пациентов, находящихся на терапии препаратами лития, следует осуществлять регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

Клинически значимых взаимодействий с ***глибенкламидом, теофиллином, дигоксином, циметидином*** и ***антацидными препаратами*** (например, комбинация алюминия и магния гидроксидов) не наблюдалось.

Нимесулид подавляет активность изофермента CYP2C9. При одновременном применении с нимесулидом препаратов, являющихся субстратами этого фермента, концентрация последних в плазме может повышаться.

При назначении нимесулида менее, чем за 24 часа до или после применения ***метотрексата*** требуется соблюдать осторожность, так как в таких случаях уровень метотрексата в плазме крови и, соответственно, токсические эффекты могут повышаться.

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

Исследования *in vitro* показали, что нимесулид вытесняется из 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 препарата.

Особые указания

Нежелательные побочные эффекты можно свести к минимуму при применении препарата в минимальной эффективной дозе при минимальной длительности применения, необходимой для купирования болевого синдрома.

Имеются данные об очень редких случаях реакций со стороны печени, в том числе, случае летального исхода, связанных с применением нимесулидсодержащих препаратов. При появлении симптомов, схожих с признаками поражения печени (анорексия, кожный зуд,

пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение активности «печеных трансаминаз») следует немедленно прекратить применение нимесулида и обратиться к врачу. Повторное применение нимесулида у таких пациентов противопоказано.

После 2-х недель применения препарата необходим контроль показателей функции печени («трансаминазы»).

Сообщается о реккциях со стороны печени, имеющих в большинстве случаев обратимый характер, при кратковременном применении препарата.

Во время применения нимесулида пациент должен воздерживаться от приема других анальгетиков, включая НПВП (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2).

Нимесулид следует применять с осторожностью у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе 9язвенный колит, болезнь Крона), поскольку возможно обострение этих заболеваний.

Риск возникновения желудочно-кишечного заболевания, пептической язвы/перфорации желудка или двенадцатиперстной кишки повышается у пациентов с наличием язвенного поражения ЖКТ (язвенный колит, болезнь крона) в анамнезе, а также у пожилых пациентов с увеличением дозы НПВП, поэтому лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы. Таким пациентам, а также пациентам, которым требуется одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты или других средств, повышающих риск возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендуется дополнительно назначать прием гастропротекторов (мизопростол или блокаторы протонной помпы). Пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, в особенности пожилые пациенты, должны сообщать врачу о вновь возникших симптомах со стороны ЖКТ (особенно о симптомах, которые могут свидетельствовать о возможном желудочно-кишечном кровотечении).

Нимесулид следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим препараты, увеличивающие риск изъявления или кровотечения (пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, например, варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромбоцитарные агенты, например, ацетилсалициловая кислота).

В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвенного поражения ЖКТ у пациентов, принимающих нимесулид, лечение препаратом необходимо немедленно прекратить.

Учитывая сообщения о нарушениях зрения у пациентов, принимавших другие НПВП, при появлении любого нарушения зрения применение нимесулида должно быть немедленно прекращено и проведено офтальмологическое обследование.

Препарат может вызвать задержку жидкости в тканях, поэтому пациентам с артериальной гипертензией, с почечной и/или сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями, с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например: гиперлипидемией, сахарным диабетом, у курящих) нимесулид следует применять с особой осторожностью. В случае ухудшения состояния лечение нимесулидом необходимо прекратить.

Клинические исследования и эпидемиологические данные позволяют сделать вывод о том, что НПВП, особенно в высоких дозах и при длительном применении, могут приводить к незначительному увеличению риска возникновения инфаркта миокарда или инсульта. Для исключения риска возникновения таких событий при применении нимесулида данных недостаточно.

При возникновении признаков «простуды» или острой респираторно-вирусной инфекции в процессе применения нимесулида прием препарата должен быть прекращен.

Нимесулид может изменять свойства тромбоцитов, поэтому необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у лиц с геморрагическим диатезом, однако препарат не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Пожилые пациенты особенно подвержены неблагоприятным реакциям на НПВП, в том числе риску возникновения желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, угрожающим жизни пациента, снижению функций почек, печени и сердца. При приеме нимесулида для данной категории пациентов необходим надлежащий клинический контроль.

Имеются данные о возникновении в редких случаях кожных реакций (таких, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) при приеме НПВП, в том числе и нимесулида. При первых проявлениях кожной сыпи, поражении слизистых оболочек или других признаках аллергической реакции прием нимесулида следует немедленно прекратить.

Применение препарата может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние нимесулида на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако пациенты, деятельность которых требует концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, должны быть предупреждены о возможности возникновения сонливости или головокружения.

Форма выпуска

Таблетки по 100 мг.

10 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги.

1, 2, 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Медокеми Лтд

1-10 ул. Константинополеос, 3011 Лимассол, Кипр

Производитель

Медокеми Лтд

Mich. Eracleous, Ag. Athanasios, Industrial Area, Limassol, Cyprus

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «МедСерв»

127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.35, оф. IV, тел. +7(499) 973-06-06

pharmacovigilance@medochemie.com

Исполнительный директор
ООО «МедСерв» Сенокосов В.А.