

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АПОНИЛ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Апонил®

Международное непатентованное название: нимесулид

Химическое название: N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: нимесулид 100,00 мг

Вспомогательные вещества:

Докузат натрия	1,50 мг
Гипролоза	0,80 мг
Лактозы моногидрата	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

Фармакологическое действие

Нимесулид относится к НПВП из класса сульфонанилидов. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее и антиагрегантное действие.

Селективно ингибирует активность изофермента циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-2, тормозя циклооксигеназный путь синтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты: тромбоксанов, простагличина и простагличандинов D, E, F в очаге воспаления и в гипоталамусе.

В меньшей степени, обратимо угнетает активность изофермента ЦОГ-1, благодаря чему реже вызывает побочные эффекты, связанные с подавлением синтеза простагличандина 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, стромилезина), вызывающих деструкцию протеогликанов, коллагена и других компонентов матрицы хрящевой и соединительной ткани. Угнетает процессы апоптоза в хондроцитах и других соединительнотканых 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 фосфорилиацию, 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 простагличандина F2 α в полости матки.

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

Фармакокинетика

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

распределения – 0,19-0,35 л/кг. До 97,5 % связывается с белками плазмы. Изменение дозы не влияет на степень связывания с белками плазмы.

Проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет около 40 % от концентрации в плазме. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40 %), синовиальную жидкость (43 %). Легко проникает через гистогематические барьеры.

Терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 6-8 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) нимесулида составляет 3,2-6 часов, 4-гидроксинимесулида – 2,89-4,78 часа. При длительном применении кумуляции не наблюдается.

Метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами с образованием активного (4-гидроксинимесулид) и нескольких неактивных метаболитов. Основной метаболит - 4-гидроксинимесулид (до 25 % дозы), обладает сходной фармакологической активностью. Вследствие уменьшенного размера молекул способен быстро диффундировать по гидрофобному каналу ЦОГ-2 к активному центру связывания метильной группы. 4-гидроксинимесулид является водорастворимым соединением для выведения которого не требуется глутатион и реакция конъюгации II фазы метаболизма (сульфатирование, глюкуронирование и другие).

Препарат экскретируется, в основном, почками, до 50 % дозы выводится с мочой в течение суток. До 29 % дозы выводится с калом. Только 1-3 % выводится в неизменной форме. 4-гидроксинимесулид выводится почками (до 65 %) и с желчью (35 %), подвергается энтерогепатической рециркуляции.

У больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина 30-80 мл/мин или 1,8-4,8 л/ч), а также у детей и лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида существенно не меняется.

Показания к применению

- Болевой синдром: головная боль (в т.ч. мигрень), зубная боль, менструальная боль, артралгия, миалгия ревматического и неревматического генеза, невралгия, панникулит, дорсалгия (цервикалгия, радикулит, люмбаго, ишиас, боль внизу спины, боль в грудном отделе позвоночника), оссалгия, боли при онкологических заболеваниях, послеоперационный и посттравматический болевой синдром, в том числе осложненный воспалением мягких тканей;

- Артриты (ревматоидный артрит, подагрический артрит, псориатический артрит, хронический ювенильный артрит, артрит при болезни Рейтера); остеоартроз,

анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), остеохондроз; миозит, синовит, теносиновит, тендинит, тендовагинит, бурсит;

- Альгодисменорея; аднексит.

Противопоказания

- гиперчувствительность к нимесулиду и вспомогательным веществам;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения);
- активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печёночная недостаточность или любое заболевание печени в активной фазе;
- данные в анамнезе о развитии гепатотоксических реакций при использовании препаратов нимесулида;
- сопутствующее применение потенциально гепатотоксичных веществ, алкоголя;
- алкоголизм, наркомания;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст (до 12 лет).

С осторожностью

Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания (в том числе инсульт в анамнезе), артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия или гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин).

Анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличии инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания.

Сопутствующая терапия следующими препаратами:

- антикоагулянтами (например, варфарин),
- антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел),
- пероральными глюкокортикостероидами (например, преднизолон),
- селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке 2 раза в день. Таблетки принимают после еды, запивая достаточным количеством воды. Максимальная суточная доза – 200 мг. Детям старше 12 лет коррекции дозы не требуется; препарат назначают в тех же дозах, что и взрослым.

У пожилых пациентов с сохраненной функцией печени и почек необходимости в коррекции дозы нет.

У пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин) препарат назначать с осторожностью.

Следует использовать минимальную эффективную дозу, минимально возможным коротким курсом. Максимальная продолжительность курса лечения нимесулидом не более 15 дней.

Побочные эффекты

Частота классифицирована по рубрикам в зависимости от встречаемости 1 случая: *очень часто* встречающиеся (более 10 %), *часто* (от 1 % до 10 %), *нечасто* (0,1 % до 1 %), *редко* (0,01 % до 0,1 %), *очень редко* (менее 0,01 % или единичные случаи).

Со стороны пищеварительной системы: *часто* - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз; *нечасто* - запор, метеоризм, гастрит; *редко* - изжога; *очень редко* - боли в эпигастральной области, диспепсия, стоматит, мелена, желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, язва и/или перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, гепатит, молниеносный гепатит, желтуха, холестаз.

Со стороны центральной нервной системы: не часто – головокружение; редко – ощущение страха, нервозность, кошмарные сновидения; очень редко – головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – отеки; редко: дизурия, гематурия, задержка жидкости, гиперкалиемия; очень редко – почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка; очень редко – бронхиальная астма, бронхоспазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение артериального давления; редко – тахикардия, геморрагии, «приливы».

Со стороны органов чувств: редко – нечеткость зрения; очень редко – нарушения зрения, вестибулярное головокружение.

Со стороны кожных покровов: не часто – зуд, сыпь, усиление потоотделения; редко – эритема, дерматит; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, отечность лица, многоморфная экссудативная эритема, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны органов кроветворения: редко – анемия, эозинофилия; очень редко: тромбоцитопения, панцитопения, пурпура, лейкопения, агранулоцитоз, удлинение времени кровотечения.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности; очень редко – анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

Передозировка:

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

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет. Рекомендуются 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. Необходимо контролировать функцию печени и почек.

Форсированный диурез, защелачивание мочи, гемодиализ, переливание крови не эффективны из-за высокой степени связи препарата с белками плазмы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нимесулид при совместном применении с:

- *антикоагулянтами непрямого действия* (например, *варфарином, дикумаролом*), *антиагрегантами* (например, *ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем*): усиливает действие препаратов, снижающих свертываемость крови; необходим строгий контроль показателей свертываемости крови;
- *фуросемидом*: может снизить действие фуросемида, временно уменьшить экскрецию натрия, калия и образование мочи;
- *антигипертензивными препаратами*: уменьшает терапевтический эффект антигипертензивных препаратов;
- *метотрексатом* (одновременно или в течение первых 24 часов после приема метотрексата): может увеличить уровень метотрексата в плазме и усилить его токсичность;
- *препаратами лития*: снижается клиренс лития, в результате чего увеличивается уровень лития в плазме и его токсичность;
- *циклоспорином*: возможно усиление нефротоксичности циклоспорина;
- *глюкокортикостероидами, ингибиторами обратного захвата серотонина, препаратами, тормозящими агрегацию тромбоцитов*: увеличивается риск развития изъязвлений и/или кровотечений из ЖКТ;

Нимесулид вытесняет из связи с белками плазмы ацетилсалициловой кислоты, которая повышает концентрацию свободного нимесулида в плазме крови в 2-3 раза.

Нимесулид может повышать свободную концентрацию в крови препаратов, контролирующую за связь с белками плазмы: *пероральных гипогликемизирующих препаратов (толбутамида и других производных сульфанилмочевины), гидантоина, препаратов наперстянки (в том числе дигоксина), циклоспорина, метотрексата*.

Потенциально возможные фармакокинетические взаимодействия (с *глибенкламидом, теофиллином, варфарином, дигоксином, циметидином и антацидами*) наблюдались в опытах *in vivo*. Однако в клинической практике значимых взаимодействий не было отмечено.

Особые указания

Пациенты, получающие *варфарин* (или другие антикоагулянты непрямого действия), *ацетилсалициловую кислоту, антиагреганты* относятся к группе пациентов с высокой степенью риска кровотечения при лечении нимесулидом. При необходимости

одновременного назначения необходим строгий контроль показателей свертываемости крови.

Препарат следует применять с осторожностью лицам, у которых наблюдалась склонность к кровотечениям, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, пациентам с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, получающим лекарственные средства, уменьшающие свертываемость крови или тормозящие агрегацию тромбоцитов.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов, но не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Пациентам, принимающим наряду с Апонилом® другие лекарственные средства, вызывающие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, рекомендуется регулярно проходить врачебный контроль.

В случае приема препарата больным с нарушенной функцией почек доза препарата должна быть уменьшена в зависимости от уровня мочевого выделения. Необходимо провести исследование функции почек до начала приема препарата и затем каждые 3 недели исследовать уровень креатинина сыворотки крови.

После 2-х недель применения необходим контроль показателей функции печени (в том числе «печеночных» трансаминаз).

Препарат может вызывать задержку жидкости в организме, поэтому пациентам с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и/или сердечной недостаточностью, его следует применять с особой осторожностью.

Пациенты, у которых на фоне приема нимесулида появились слабость, недомогание, озноб, лихорадка, должны прекратить лечение.

Не следует применять Апонил® одновременно с другими НПВП.

В случае появления любых нарушений зрения на фоне применения препарата, лечение необходимо немедленно прекратить, и пациента должен обследовать врач окулист.

При появлении признаков поражения печени (тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, пожелтение кожи или слизистых оболочек, кожный зуд, повышение уровня «печеночных» трансаминаз), следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов

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 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечению срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Медокеми Лтд»

Кипр, 3505, Лимассол, ул. Константинополеос, 1-10

Телефон: 8-10-357-25-867-600, Факс: 8-10-357-25-560-863

Организация, принимающая претензии:

Представительство «Медокеми Лтд» в России

105120, г. Москва, Андроньевская площадь, дом 6, стр.2

Телефон: (495) 678-81-25, 647-25-32. Факс: (495) 647-25-35

E-mail: info@md-srv.com

Глава Представительства

«Медокеми Лтд» в России



Я. Музурис