

ІНСТРУКЦІЯ **для медичного застосування лікарського засобу**

АПОНІЛ **(APONIL)**

Склад:

діюча речовина: nimesulide;

1 таблетка містить німесулід 100 мг;

допоміжні речовини: натрію докузат; гідроксипропілцелюлоза; лактоза, моногідрат; натрію крохмальгліколят (тип А); целюлоза мікрокристалічна; олія рослинна гідрогенізована; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі круглі таблетки світло-жовтого кольору діаметром приблизно 10,5 мм з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ M01A X17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанлідів, який виявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесулід зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти. Німесулід селективно інгібує ЦОГ II (циклооксигеназу II) і пригнічує синтез простагландинів у вогнищі запалення.

Німесулід інгібує звільнення ферменту мієлопероксидази, а також пригнічує утворення вільних радикалів кисню, не впливаючи на процеси фагоцитозу та хемотаксису, пригнічує утворення фактора некрозу пухлин та інших медіаторів запалення.

Фармакокінетика.

Після застосування внутрішньо німесулід швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години. До 97,5 % німесулід зв'язується з білками плазми крові.

Препарат активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому P450. Основним продуктом метаболізму є гідроксинімесулід – фармакологічно активна речовина. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1–3 % виводиться з організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у осіб літнього віку не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї.

Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії.

Рішення про призначення німесулід повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до німесулід або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт,

кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів.

Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому.

Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю.

Алкоголізм та наркотична залежність.

Підозра на гостру хірургічну патологію.

Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті.

Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Порушення функції печінки.

Підвищена температура тіла та/або грипоподібні симптоми у хворого.

Дитячий вік до 12 років.

Третій триместр вагітності та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди: підвищується ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі. Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну: збільшується ризик виникнення кровотеч у травному тракті.

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть підсилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин або ацетилсаліцилова кислота, тому така комбінація не рекомендується або протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції. Якщо такої комбінованої терапії неможливо уникнути, треба проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністи ангіотензину II: НПЗЗ можуть зменшувати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих із погіршеною функцією нирок (наприклад, у хворих зі зневодненням або осіб літнього віку) при сумісному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або речовин, що пригнічують систему циклооксигенази, можливе подальше погіршення функції нирок та виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, буває оборотна. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли хворий застосовує німесулід сумісно з інгібіторами АПФ чи антагоністами ангіотензину II. Слід бути дуже обережним, застосовуючи таку комбінацію, особливо особам літнього віку. Хворі мають отримувати достатню кількість рідини, а ниркову функцію треба ретельно контролювати після початку застосування такої комбінації. Німесулід тимчасово знижує вплив фуросеміду на виведення натрію, меншою мірою – на виведення калію та знижує діуретичний ефект. Одночасне застосування фуросеміду та німесуліду хворим із порушенням ниркової або серцевої функції вимагає обережності.

У здорових осіб німесулід швидко знижує ефект фуросеміду, спрямований на виведення натрію, та меншою мірою – на виведення калію, а також знижує

сечогінну дію. Одночасне застосування німесулід у та фуросемід у призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час (AUC)» та зниженню кумулятивної екскреції фуросемід у без змін ниркового кліренсу фуросемід у.

Фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

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

Немає клінічно значущої взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (комбінація алюмінію та магнію гідроксиду) *in vivo*. Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. При одночасному застосуванні з німесулідом ліків, що є субстратами цього ферменту, концентрація їх у плазмі крові може підвищуватися.

Потрібна обережність у випадку, коли німесулід застосувати менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього у сироватці крові та збільшення його токсичності.

Через вплив на ниркові простагландини, інгібітори синтезас, до яких належить німесулід, можливе підвищення нефротоксичності циклоспоринів.

Вплив інших препаратів на німесулід.

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

Особливості застосування.

Для зниження ризику розвитку побічних ефектів необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу з найменшою тривалістю курсу лікування. У разі відсутності ефективності терапію препаратом слід припинити.

Були повідомлення про випадки тяжких реакцій з боку печінки, у тому числі з летальним наслідком при застосуванні німесулід у. У разі зростання рівнів печінкових ферментів або виявлення ознак ушкодження печінки (наприклад, анорексія, нудота, блювання, біль у животі, відчуття втоми, сеча темного кольору), або при відхиленні даних лабораторних аналізів функції печінки від норми препарат потрібно відмінити. Повторне призначення німесулід у таким хворим протипоказане. Після короткочасного застосування препарату у більшості випадків спостерігалось оборотне ушкодження печінки.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів, анагетиків, інших нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2, а також утримуватися від вживання алкоголю.

У хворих літнього віку найчастіше розвиваються побічні ефекти внаслідок прийому препарату, у тому числі шлунково-кишкові кровотечі, перфорації, порушення функції серця, нирок і печінки, які можуть бути летальними для хворого. Тому рекомендується регулярний клінічний контроль стану пацієнта. Виразка, кровотеча або перфорація у травному тракті можуть загрожувати життю хворого, особливо якщо в анамнезі є дані про те, що подібні явища виникали у хворого при застосуванні будь-яких інших НПЗЗ (без терміну

давності). Ризик подібних явищ збільшується разом зі збільшенням дози НПЗЗ у хворих, які мають в анамнезі виразку у травному тракті, особливо ускладнену кровотечею або перфорацією, а також у хворих літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої ефективної дози. Для цих хворих, а також для тих, які приймають одночасно низькі дози ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість застосування комбінованої терапії із застосуванням таких препаратів, як місопростол або інгібітори протонної помпи.

Хворим із токсичним ураженням травного тракту, особливо особам літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні симптоми, що виникають у ділянці травного тракту, особливо про кровотечі. Це особливо важливо на початкових стадіях лікування. Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як кортикостероїди, антикоагулянти (варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антитромбоцитарні засоби (ацетилсаліцилова кислота), необхідно проінформувати про необхідність дотримуватись обережності при застосуванні німесулід. У випадку виникнення у хворих, які отримують німесулід, кровотечі або виразки травного тракту лікування препаратом треба припинити.

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

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

Хворі на артеріальну гіпертензію, хворі з серцевою недостатністю в анамнезі, а також хворі із затримкою рідини в організмі та набряками внаслідок застосування НПЗЗ вимагають відповідного контролю стану і консультації лікаря. Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дозволяють зробити висновок про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, спричиняють деякий ризик виникнення артеріальних тромботичних епізодів, наприклад інфаркту міокарда та інсульту. Для виключення ризику виникнення таких явищ при застосуванні німесулід даних недостатньо. Хворим із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гострою серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями німесулід слід призначати після ретельної оцінки стану. Також слід ретельно оцінити стан хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні, перед призначенням препарату. Хворим із нирковою або серцевою недостатністю препарат слід призначати з обережністю, оскільки можливе погіршення ниркової функції. У випадку погіршення стану лікування треба припинити. Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю призначати хворим із геморагічним діатезом. Однак німесулід не замінює ацетилсаліцилову кислоту при профілактиці серцево-судинних захворювань.

Застосування нестероїдних протизапальних засобів може маскувати підвищення температури тіла, пов'язане з фоною бактеріальною інфекцією. У разі підвищення температури тіла або появи грипоподібних симптомів у пацієнтів, які застосовують німесулід, прийом препарату необхідно відмінити. Були повідомлення про рідкісні випадки тяжких шкірних реакцій при застосуванні НПЗЗ, деякі з них можуть бути смертельно небезпечні, наприклад: ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Хворі мають дуже високий ризик таких реакцій, якщо раніше під час лікування реакція виникала протягом першого місяця лікування. Апоніл треба відмінити у разі появи перших ознак шкірного висипу, ураження слизових оболонок та інших алергічних проявів.

Застосування німесуліду може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які не можуть завагітніти або проходять обстеження з приводу безплідності, не рекомендується призначати німесулід.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування німесуліду протипоказано в останньому триместрі вагітності.

Пригнічення синтезу простагландину може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток плода. Дані, отримані під час епідеміологічних досліджень, дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування препаратів, що пригнічують синтез простагландину, збільшує ризик мимовільного абортів, виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищується з менш ніж на 1 % приблизно до 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості застосування. Не слід приймати німесулід під час I і II триместру вагітності без крайньої необхідності.

Було показано, що у тварин введення інгібітору 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, у тому числі з боку серцево-судинної системи.

У разі застосування препарату жінкам, які намагаються завагітніти, або під час I і II триместрів вагітності слід призначати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування.

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

- пневмокардіального токсичного ураження (з передчасним закриттям артеріальних протоків і гіпертензією в системі легеневої артерії);
- дисфункції нирок, яка може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя.

У матері і плода в кінці вагітності можливе:

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

Тому німесулід протипоказаний у III триместрі вагітності.

Дані, отримані під час епідеміологічних досліджень, дозволяють зробити висновок про те, що німесулід може спричинити передчасне закриття боталової протоки, легеневу гіпертензію, олігурію, маловоддя. Зростає ризик розвитку кровотечі, слабкості пологової діяльності та периферичного набряку. Існують окремі повідомлення про ниркову недостатність у немовлят, які народилися у жінок, які застосовували німесулід наприкінці вагітності.

Враховуючи також відсутність даних щодо застосування препарату вагітним жінкам, не рекомендується призначати німесулід у I та II триместрах вагітності. *Годування груддю.* Оскільки невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко, застосування препарату протипоказано у період годування груддю.

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

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

Вплив німесуліду на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не вивчався. Однак пацієнтам, які після застосування німесуліду відчують запаморочення або сонливість, слід утриматися від керування автомобілем і роботи, що потребує підвищеної уваги.

Спосіб застосування та дози.

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

Максимальна тривалість курсу лікування – 15 днів.

Дорослі. Рекомендована доза становить 100 мг 2 рази на добу після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Особи літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам із легким або помірним ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30 – 80 мл/хв) корекція дози не потрібна. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане.

Хворі з порушеною функцією печінки. Застосування німесуліду для лікування хворих з порушенням функції печінки протипоказано (див. «Протипоказання»).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми гострого передозування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) зазвичай обмежуються такими проявами: апатія, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці. Ці симптоми, як правило, оборотні при

підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Рідше можуть спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання, кома. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ та при їх передозуванні. Специфічного антидоту немає. Лікування передозування – симптоматичне і підтримуюче. Даних про виведення німесулід у за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги високий ступінь зв'язування німесулід з білками плазми (до 97,5 %), то мало ймовірно, що діаліз виявиться ефективним. При наявності симптомів передозування або після застосування великої дози препарату протягом 4 годин після його прийому пацієнтам можуть бути призначені: штучне викликання блювання та/або прийом активованого вугілля (60–100 г для дорослих), та/або прийом осмотичного проносного засобу. Форсований діурез, підвищення лужності сечі, гемодіаліз та гемоперфузія можуть бути неефективними через високий ступінь зв'язування німесулід з білками плазми. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів визначалася так: дуже часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); рідко ($>1/10000$, $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$), включаючи поодинокі випадки.

З боку системи крові: рідко – анемія, еозинофілія; дуже рідко – тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості; дуже рідко – анафілаксія.

Метаболічні порушення: рідко – гіперкаліємія.

З боку психіки: рідко – відчуття тривоги, нервозність, нічні жахи.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення; дуже рідко – головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє).

З боку органів зору: рідко – нечіткий зір; дуже рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко – вертиго (запаморочення).

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія; нечасто – артеріальна гіпертензія; рідко – геморагія, коливання артеріального тиску, припливи.

З боку дихальної системи: нечасто – задишка; дуже рідко – астма, бронхоспазм.

З боку травного тракту: часто – діарея, нудота, блювання; нечасто – запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки або шлунка; дуже рідко – гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору.

З боку гепатобіліарної системи: часто – збільшення рівня ферментів печінки; дуже рідко – гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит із летальним наслідком у тому числі, жовтяниця, холестаз.

З боку шкіри: часто – свербіж, шкірні висипання, підвищена пітливість; рідко – еритема, дерматит; дуже рідко – кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, поліформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку сечовидільної системи: рідко – дизурія, гематурія; дуже рідко – затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нечасто – набряки; рідко – нездужання, астения; дуже рідко – гіпотермія.

Лабораторні показники: часто – підвищення рівня печінкових ферментів.

Найчастіше при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорацій або кровотеч у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку. Були повідомлення про такі побічні реакції після застосування цієї групи препаратів: нудота, блювання, понос, здуття живота, запор, диспепсія, біль у животі, випорожнення чорного кольору, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення колітів та хвороби Крона. Рідше спостерігалися гастрити. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності як реакцій на застосування НПЗЗ. Дуже рідко при застосуванні НПЗЗ можуть спостерігатися такі реакції шкіри, як утворення пухирів, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Існують дані про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, дещо підвищують ризик виникнення артеріальних тромботичних ускладнень наприклад, інфаркту міокарда або інсульту.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі ЛТД (Центральний Завод) / Medochemie LTD (Central Factory).
2. Медокемі ЛТД (Завод AZ) / Medochemie LTD (Factory AZ).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 1-10 вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр /
1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.
2. 2 Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Ажиос Атанасіос,
Лімассол, 4101, Кіпр / 2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, Agios
Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.

У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com