

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЕТОНАЛ®
(KETONAL®)

Склад:

діюча речовина: кетопрофен;

1 супозиторій містить кетопрофену 100 мг;

допоміжні речовини: твердий жир, тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Супозиторії.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, гладкі, однорідні супозиторії.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Кетопрофен. Код АТХМ01А Е03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кетопрофен є нестероїдним протизапальним засобом, що має анальгезуючу, протизапальну та жарознижувальну дію.

При запаленні кетопрофен інгібує синтез простагландинів і лейкотрієнів, гальмуючи активність циклооксигенази та частково – ліпооксигенази, також він інгібує синтез брадикініну і стабілізує лізосомальні мембрани.

Чинить центральний та периферичний знеболювальний ефект та усуває прояви симптомів запально-дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату.

У жінок кетопрофен зменшує симптоми первинної дисменореї внаслідок інгібування синтезу простагландинів.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після ректального введення 100 мг кетопрофену пік концентрації у плазмі крові (10,4 мкг/мл) досягається через 1,05-1,22 години. Після перорального застосування 50 мг кетопрофену його біодоступність становить приблизно 90 % і лінійно зростає з дозою. Біодоступність кетопрофену після ректального введення – 71-96 %.

Розподіл. Ступінь зв'язування з білками – 99 %. Об'єм розподілу – 0,1-0,2 л/кг. Кетопрофен проникає у синовіальну рідину. Через 3 години після введення 100 мг кетопрофену його концентрація у плазмі крові становить приблизно 3 мкг/мл, а концентрація у синовіальній рідині – 1,5 мкг/мл. Хоча концентрація кетопрофену в синовіальній рідині дещо нижча, ніж у плазмі крові, вона стабільніша (0,8 мкг/мл через 9 годин), тому больовий синдром та скупість суглобів зменшується на тривалий час. Рівноважні концентрації кетопрофену в плазмі крові досягаються через 24 години після його введення. У пацієнтів літнього віку рівноважна концентрація становить приблизно 6,3 мкг/мл і досягається за 8,7 години.

Метаболізм і виведення. Кетопрофен інтенсивно метаболізується у печінці за допомогою мікосомальних ферментів. З організму виводиться у вигляді кон'югата з глюкуроновою кислотою. Період напіввиведення становить приблизно 2 години. До 80 % введеної дози кетопрофену виводиться із сечею, як правило (понад 90 %), у вигляді глюкуроніду, приблизно 10 % – з фекаліями.

У пацієнтів із нирковою недостатністю виведення кетопрофену уповільнено, період напіввиведення збільшується на 1 годину. У пацієнтів із печінковою недостатністю кетопрофен може накопичуватися у тканинах. У пацієнтів старшого віку метаболізм і виведення кетопрофену уповільнюються, однак це має клінічне значення тільки при порушенні функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба).

Больовий синдром: посттравматичний біль у суглобах, м'язах; післяопераційний біль; болі при метастазах пухлин у кістки; альгодисменорея.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кетопрофену або до будь-якої допоміжної речовини. Підвищена чутливість до лікарських засобів із подібною терапевтичною дією (нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), наприклад, ацетилсаліцилова кислота), в тому числі бронхіальна астма та риніт в анамнезі, зумовлені ацетилсаліциловою кислотою. Тяжка серцева недостатність. Активна фаза або рецидив виразкової хвороби шлунка та/або дванадцятипалої кишки або ульceraція/перфорація (два або більше окремі випадки). Шлунково-кишкові кровотечі або перфорація в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням НПЗЗ. Геморагічні діатези. Тяжка печінкова або ниркова недостатність. Проктит або інші запальні захворювання слизової оболонки прямої кишки. Ректальні або анальні кровотечі в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування з кетопрофеном.

Слід запобігати одночасного застосування кетопрофену з іншими НПЗЗ і саліцилатами, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2. Підвищується ризик шлунково-кишкових кровотеч/ульceraції. Антикоагулянти (гепарин, варфарин), лікарські засоби, що пригнічують агрегацію тромбоцитів (тиклопідин, клопідогрель) при застосуванні з кетопрофеном підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч.

При одночасному застосуванні з препаратами літію знижується виведення літію, концентрація у плазмі крові підвищується до токсичних рівнів.

Після застосування кетопрофену разом із метотрексатом (دوزи вище 15 мг/тиждень) виникала тяжка, іноді з летальними наслідками, токсичність. Токсичність зумовлена підвищенням і пролонгуванням концентрації метотрексату в плазмі крові.

Одночасне застосування з кетопрофеном вимагає заходів безпеки.

Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичності НПЗЗ. Пацієнтам, які отримують діуретики, необхідно провести регідратацію перед призначенням кетопрофену і проводити ретельний моніторинг функції нирок під час лікування.

Інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II при застосуванні з кетопрофеном пацієнтам із порушеною функцією нирок (наприклад, зневоднені пацієнти, пацієнти літнього віку) підвищують ризик нефротоксичності з можливістю розвитку гострої ниркової недостатності.

Одночасне застосування з кортикостероїдами підвищує ризик шлунково-кишкового виразкоутворення або кровотечі.

При одночасному застосуванні кетопрофену з метотрексатом (دوزи нижче 15 мг/тиждень) слід щотижня проводити моніторинг формених елементів крові.

При одночасному застосуванні кетопрофену з пентоксифіліном збільшується ризик кровотечі. Необхідно проводити контроль стану згортальної системи крові.

Одночасне застосування з кетопрофеном потребує обережності.

Кетопрофен може знижувати ефекти антигіпертензивних засобів (бета-блокаторів, інгібіторів АПФ) та діуретиків унаслідок пригнічення синтезу простагландинів.

Застосування кетопрофену разом із тромболітиками та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну підвищує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Одночасне призначення пробенециду може призвести до значного зменшення кліренсу кетопрофену з плазми крові.

Кетопрофен зв'язується з білками; при одночасному застосуванні з іншими препаратами, що зв'язуються з білками, наприклад, антикоагулянтами, сульфонамідами, гідантоїнами, може знадобитися корекція доз для запобігання підвищення рівня цих препаратів внаслідок конкуренції за зв'язування з білками плазми крові.

Солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, нестероїдні протизапальні засоби, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин, такролімус і триметоприм можуть спричинити гіперкаліємію.

Кетопрофен посилює ефекти пероральних антидіабетичних і антиепілептичних засобів (фенітоїн).

Одночасне застосування НПЗЗ і серцевих глікозидів може спричинити загострення серцевої недостатності, знижувати швидкість гломерулярної фільтрації і підвищувати рівні глікозидів у плазмі крові.

Одночасне застосування з циклоспорином, такролімусом підвищує ризик нефротоксичності, особливо у пацієнтів літнього віку.

При одночасному застосуванні з НПЗЗ ефект міфепристону може знижуватися. Нестероїдні протиревматичні засоби слід приймати через 8-12 днів після застосування міфепристону.

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Небажаних ефектів (особливо з боку травного тракту і серцево-судинної системи) можна запобігти, приймаючи мінімальну ефективну дозу при найкоротшій тривалості застосування.

Препарат слід з обережністю приймати пацієнтам, які застосовують супутні препарати, здатні підвищувати ризик кровотеч або ульceraції, такі як пероральні кортикостероїди, антикоагулянти (варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антитромботичні препарати (ацетилсаліцилова кислота).

Слід уникати одночасного застосування кетопрофену з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

З обережністю слід призначати кетопрофен пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі. Кровотеча і перфорація можуть розвиватися раптово без попередніх симптомів.

Ризик шлунково-кишкових кровотеч, ульceraції або перфорації зростає при підвищенні дози НПЗЗ, у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо при ускладненнях типу геморагії або перфорації, та в осіб літнього віку. Цим пацієнтам слід розпочинати лікування з найменшої дози.

Таким пацієнтам слід застосовувати комбіновану терапію протекторними препаратами (наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи).

Пацієнти з раніше відзначеною побічною дією на травний тракт, особливо пацієнти літнього віку, мають повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (зокрема про шлунково-кишкові кровотечі), особливо на початку лікування.

При виникненні кровотечі або ульceraції у пацієнтів, які лікуються кетопрофеном, терапію необхідно відмінити.

У поодиноких випадках при застосуванні НПЗЗ відзначалися тяжкі шкірні реакції, включаючи ексфолюативний дерматит, синдром Стивенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик таких реакцій існує на початку терапії (у більшості випадків такі реакції виникають у перші місяці лікування). Кетопрофен необхідно відмінити при перших проявах шкірних висипань, уражень слизових оболонок або інших ознаках підвищеної чутливості.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що із застосуванням деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах і тривалому застосуванні) може бути пов'язане збільшення ризику артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Для того, щоб виключити такий ризик для кетопрофену, даних недостатньо.

Запобіжні заходи.

НПЗЗ слід з обережністю призначати пацієнтам із виразковим колітом, хворобою Крона в анамнезі, оскільки може загостритися їх стан.

На початку лікування слід проводити моніторинг ниркової функції у пацієнтів із серцевою недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, цирозом, нефрозом, а також у пацієнтів, які приймають діуретики, особливо хворих літнього віку. У таких пацієнтів призначення кетопрофену може спричинити зменшення ниркового кровотоку через пригнічення синтезу простагландинів.

Ретельний контроль необхідний для пацієнтів із артеріальною гіпертензією та/або хронічною серцевою недостатністю слабкого або помірного ступеня тяжкості в анамнезі, оскільки при терапії НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини і набряки.

Кетопрофен, як і інші НПЗЗ, що мають анальгезуючі, протизапальні та жарознижувальні властивості, може маскувати ознаки і симптоми інфекційного захворювання.

У пацієнтів із відхиленнями печінкових проб від норми або захворюваннями печінки в анамнезі періодично слід контролювати рівень трансаміназ, зокрема при довготривалій терапії.

Повідомлялося про окремі випадки виникнення жовтяниці та гепатиту, пов'язані з лікуванням кетопрофеном.

Застосування кетопрофену може негативно позначатися на репродуктивній функції жінок, тому його не слід приймати жінкам, які планують вагітність. Жінкам, які не можуть завагітніти або проходять обстеження з приводу безплідності, прийом кетопрофену необхідно припинити.

У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним ринітом, синуситом та/або назальним поліпозом, найчастіше виникають алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти та/або НПЗЗ. Застосування таких лікарських засобів може спричинити бронхіальну астму.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, кетопрофен слід призначати з обережністю пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, прогресуючою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або захворюваннями судин головного мозку, а також пацієнтам із наявністю факторів ризику (наприклад, з гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, пацієнтам, які курять), якщо планується довготривала терапія. Під час застосування кетопрофену також слід ретельно спостерігати за пацієнтами із підвищеною чутливістю до сонячного світла або фототоксичними реакціями в анамнезі.

Лікування кетопрофеном слід припинити, якщо спостерігаються порушення зору, такі як нечіткість зору.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на перебіг вагітності та/або на розвиток ембріона/плода. Збільшується ризик викиднів та розвитку вад серця і гастрошизису при застосуванні інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Ризик зростає зі збільшенням дози таких препаратів та тривалості терапії.

Безпека застосування кетопрофену в період вагітності не визначена, тому застосування препарату можливе у I та II триместрах вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У цих випадках доза кетопрофену має бути найнижчою, а тривалість лікування – найкоротшою. У III триместрі вагітності НПЗЗ можуть спричиняти у плода явища серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та розвитком легеневої гіпертензії), ниркової дисфункції, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніозом.

Застосування НПЗЗ безпосередньо перед пологами може бути причиною подовження часу кровотечі, пригнічення скоротливої здатності матки та подовження тривалості пологів.

Дані про проникнення кетопрофену в грудне молоко відсутні.

Застосування кетопрофену в III триместрі вагітності та в період годування груддю протипоказане.

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

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат (може виникнути запаморочення, сонливість, судоми) рекомендується утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати ректально. Рекомендовані дози для дорослих і дітей віком від 15 років – 1 супозиторій вводити у пряму кишку 1-2 рази на добу.

Кетопрофен супозиторії можна комбінувати з пероральними формами кетопрофену, наприклад, 1 капсула (50 мг) вранці і вдень і 1 супозиторій (100 мг) ввечері або 1 таблетка (100 мг) вранці і 1 супозиторій (100 мг) ввечері.

Тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості та перебігу захворювання, однак побічні ефекти можуть бути мінімізовані при застосуванні найменшої ефективної дози впродовж якомога коротшого часу. Максимальна добова доза кетопрофену – 200 мг. Перед призначенням максимальної дози слід ретельно проаналізувати співвідношення користі і ризиків лікування високою дозою препарату.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку ризик виникнення побічних реакцій зростає. Після 4 тижнів від початку лікування НПЗЗ слід проводити моніторинг щодо проявів шлунково-кишкових кровотеч.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям віком до 15 років.

Передозування.

Симптоми: головний біль, запаморочення, сонливість, нудота, блювання, діарея, абдомінальний біль. При тяжкій інтоксикації спостерігаються гіпотензія, пригнічення дихання, судоми, шлунково-кишкові кровотечі (мелена, гематемезис), порушення функції нирок, ниркова недостатність.

Лікування: промивання шлунка і застосування активованого вугілля. Симптоматична та підтримуюча терапія з метою компенсації зневоднення, контролю діурезу та корекції ацидозу, якщо він наявний. При виникненні ниркової недостатності слід провести гемодіаліз. Специфічний антидот відсутній.

Побічні реакції.

Класифікація побічних ефектів за системами органів і частоті проявів: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), включаючи окремі повідомлення.

Побічні ефекти зазвичай транзиторні. Частіше виникають розлади з боку травного тракту.

З боку системи крові: непоширені – геморагічна анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку.

З боку імунної системи: реактивність дихальної системи, включаючи бронхіальну астму та її загострення; дуже рідко поширені – ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, включаючи шок.

Психічні розлади: рідко поширені – мінливість настрою.

З боку нервової системи: непоширені – головний біль, запаморочення, сонливість, дискомфорт, слабкість, підвищена втомлюваність; рідко поширені – парестезії; дуже рідко поширені – судоми, дисгевзія.

З боку органів зору: рідко поширені – нечіткість зору.

З боку органів слуху: поширені – шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: поширені – набряки; непоширені – серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вазодилатація.

Застосування деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах протягом тривалого часу) може бути пов'язане зі збільшенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку дихальної системи: непоширені – риніт; рідко поширені – бронхоспазм (переважно у пацієнтів із відомою гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗЗ), напади бронхіальної астми.

З боку травного тракту: дуже поширені – диспепсія; поширені – нудота, абдомінальний біль, діарея, запор, метеоризм, блювання, стоматит; рідко спостерігалися гастрити; дуже рідко поширені – перфорація кишечника (як ускладнення дивертикули), загострення виразкового коліту або хвороби Крона, ентеропатія з перфорацією, стеноз. Можуть виникати пептичні виразки, перфорація або шлунково-кишкові кровотечі. Були повідомлення про випадок перфорації прямої кишки в жінки літнього віку.

Ульceraція, геморагія або перфорація можуть розвиватися в 1 % пацієнтів через 3-6 місяців лікування або у 2-4 % пацієнтів через 1 рік лікування із застосуванням НПЗЗ.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко поширені – збільшення рівня сироваткового білірубіну, тяжкі порушення функції печінки, що супроводжуються жовтяницею та гепатитом.

З боку шкіри: поширені – шкірні висипання; непоширені – алопеція, екзема, пурпуроподібні висипання, свербіж, підвищене потовиділення, кропив'янка, ексфолиативний дерматит; рідко поширені – фоточутливість, фотодерматит; дуже рідко поширені – бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку сечовидільної системи: дуже рідко поширені – відхилення від норми показників функції нирок, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром.

Лабораторні показники: дуже поширені – відхилення від норми показників функції печінки; непоширені – збільшення маси тіла, при лікуванні НПЗЗ суттєво підвищуються показники АЛТ і АСТ. Кетопрофен знижує агрегацію тромбоцитів, пролонгуючи тим самим час кровотечі.

Місцеві симптоми: реакції у місці введення (пряма кишка), включаючи подразнення, свербіж, печіння, запалення, ректальну кровотечу.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 супозиторіїв у стрипі; по 2 (6 \square 2) стрипи в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія /Lek Pharmaceuticals d. d., Slovenia (*відповідальний за випуск серії*).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/Vergovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia.