

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кетонал, 50 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кетопрофен.

1 мл раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит 50 мг кетопрофена.

Каждая ампула (2 мл) содержит 100 мг кетопрофена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, этанол, бензиловый спирт, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Кетонал показан к применению у взрослых и детей старше 15 лет в следующих случаях:

- ревматоидный артрит;
- серонегативные артриты: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартрит;
- мигрень;
- радикулярная боль (радикулопатия);
- внесуставные проявления ревматических заболеваний (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава);
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея;

- приступы почечной колики;
- острая боль в нижней части спины.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 15 лет

Внутримышечное введение

Рекомендуемая доза при внутримышечном введении составляет 100 мг (1 ампула) 1 – 2 раза в день. Продолжительность внутримышечного введения препарата не должна превышать 2 – 3 дней. При необходимости дальнейшую терапию кетопрофеном продолжают с применением других лекарственных форм (таблетки, капсулы, суппозитории).

Внутривенное введение

Внутривенное инфузионное введение кетопрофена должно проводиться только в условиях стационара. Продолжительность инфузии должна составлять от 0,5 до 1 ч. Внутривенный способ введения следует применять не более 48 ч.

Непродолжительная внутривенная инфузия

100 – 200 мг (1 – 2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, вводится в течение 0,5 – 1 ч.

Продолжительная внутривенная инфузия

100 – 200 мг (1 – 2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 500 мл инфузионного раствора (0,9 % раствор натрия хлорида, лактатсодержащий раствор Рингера, глюкоза), вводится в течение 8 часов.

Кетопрофен можно сочетать с анальгетиками центрального действия; его можно смешивать с морфином в одном флаконе: 10 – 20 мг морфина и 100 – 200 мг кетопрофена разводят в 500 мл инфузионного раствора (0,9 % раствор натрия хлорида или лактатсодержащий раствор Рингера).

При необходимости парентеральное введение препарата Кетонал можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы), ректальных суппозиториях или наружных форм (гель, крем).

Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг. Необходимо тщательно оценить соотношение предполагаемой пользы и риска до начала приема кетопрофена в дозе 200 мг/сутки (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста существует повышенный риск развития тяжелых последствий нежелательных реакций.

Рекомендуется начинать применение кетопрофена у пациентов пожилого возраста с минимальной дозы препарата, поддерживая в дальнейшем минимально эффективную дозу.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью дозу кетопрофена следует снизить. Применение кетопрофена противопоказано у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени применение кетопрофена противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с хронической печеночной недостаточностью и пониженным содержанием сывороточного альбумина дозу кетопрофена следует снизить.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени применение кетопрофена противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Режим дозирования для детей от 15 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Кетонал противопоказан к применению у детей в возрасте до 15 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутривенно, внутримышечно.

Специальные меры предосторожности

Кетопрофен фармацевтически несовместим с раствором трамадола из-за выпадения осадка. Инфузионные флаконы следует обернуть черной бумагой или алюминиевой фольгой, поскольку кетопрофен чувствителен к свету.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кетопрофену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, а также к салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе);
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, а также желудочно-кишечные язвы, кровотечения и перфорации;
- хроническая диспепсия, воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит) в стадии обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе геморрагический диатез);
- детский возраст (до 15 лет);
- печеночная недостаточность тяжелой степени, активное заболевание печени;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, периоперационный период при аортокоронарном шунтировании;
- цереброваскулярные и другие активные кровотечения;
- беременность в сроке более 20 недель;
- период грудного вскармливания.

При внутримышечном введении:

- нарушение гемостаза или одновременный прием антикоагулянтов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Бронхиальная астма в анамнезе, клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий, дислипидемия, прогрессирующие заболевания печени, гипербилирубинемия, алкогольный цирроз печени, печеночная недостаточность, почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), хроническая

сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заболевания крови, дегидратация, сахарный диабет, анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие инфекции *Helicobacter pylori*, тяжелые соматические заболевания, пожилой возраст (старше 65 лет, в т.ч. получающие диуретики, ослабленные пациенты и с низкой массой тела), курение, сопутствующая терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, никорандил), глюкокортикостероидами для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, сертралин), пациенты с уменьшением объема циркулирующей крови, длительное применение НПВП.

Особые указания

С целью снижения риска развития нежелательных явлений кетопрофена рекомендуется применение минимальной эффективной дозы в течение минимально короткого периода.

Маскировка симптомов основного инфекционного заболевания

При применении кетопрофена симптомы инфекционных заболеваний могут быть менее выраженными, что может привести к удлинению сроков постановки правильного диагноза, отсроченному началу соответствующего лечения и ухудшению исхода инфекционного заболевания. Ухудшение наблюдалось на фоне бактериальной внебольничной пневмонии и при бактериальных осложнениях ветряной оспы. В случае применения кетопрофена при инфекционном заболевании для снижения температуры тела или купирования болевого синдрома, рекомендуется обеспечение тщательного наблюдения за течением инфекции. В амбулаторных условиях, в случае если симптомы сохраняются или ухудшаются, пациенту необходимо обратиться к врачу.

В случае обнаружения признаков инфекционного заболевания следует обратить внимание, что противовоспалительные, обезболивающие и жаропонижающие свойства кетопрофена, как и других НПВП, могут маскировать обычные признаки прогрессирования инфекции, такие как лихорадка.

Лекарственное взаимодействие

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, которые могут повысить риск образования язв или кровотечения, такими как глюкокортикостероиды для приема внутрь, антикоагулянты (например, варфарин),

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота или никорандил) (см. раздел 4.5).

Следует избегать совместного применения кетопрофена с другими НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

При сильно выраженном болевом синдроме возможно внутривенное введение кетопрофена совместно с производными морфина.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений, язв и перфораций (с возможным летальным исходом) во время применения НПВП на любом этапе лечения, вне зависимости от наличия угрожающих симптомов или тяжелых заболеваний ЖКТ в анамнезе.

Риск желудочно-кишечного кровотечения, язвообразования или перфорации повышается при применении более высоких доз НПВП, при наличии язвенной болезни в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, и при применении у пациентов пожилого возраста. У этих групп пациентов лечение следует начинать с минимально возможных доз. Следует рассмотреть совместное применение с гастропротективными препаратами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы) у данных групп пациентов, а также у пациентов, которым необходимо применение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах или других препаратов, повышающих риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (см. раздел 4.5).

Пациенты с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ в анамнезе (особенно пациенты пожилого возраста) должны сообщать обо всех необычных симптомах со стороны ЖКТ (прежде всего о желудочно-кишечном кровотечении), в особенности на начальных этапах лечения.

Существуют эпидемиологические данные, свидетельствующие о связи применения кетопрофена с высоким риском развития тяжелой желудочно-кишечной токсичности, сравнимой с таковой при применении других НПВП, особенно в высоких дозах (см. раздел 4.3).

У пациентов пожилого возраста существует повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация (с возможным летальным исходом) (см. раздел 4.2).

В случае развития желудочно-кишечного кровотечения или образования язв органов ЖКТ при применении кетопрофена, лечение следует немедленно прекратить.

Риск желудочно-кишечного кровотечения: относительный риск увеличивается у пациентов с низкой массой тела. При возникновении таких нарушений со стороны ЖКТ, как кровотечения или язвообразование, лечение должно быть немедленно прекращено.

НПВП следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями органов ЖКТ в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), так как это может приводить к обострению данных заболеваний (см. раздел 4.8).

Реакции со стороны кожи

Очень редко сообщалось о развитии тяжелых реакций со стороны кожи (с возможным летальным исходом), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, связанных с применением НПВП (см. раздел 4.8). Наибольший риск развития данных состояний приходится на начало терапии, в большинстве случаев они развивались в течение первого месяца лечения. Следует прекратить применение кетопрофена при первом появлении кожной сыпи, изъязвления слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Сердечно-сосудистые реакции и реакции со стороны сосудов головного мозга

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные предполагают, что применение некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при продолжительном лечении) может быть связано с повышенным риском развития артериальных тромбозов (например, инфаркта миокарда или инсульта). На основании имеющихся данных нельзя исключить такой риск при применении кетопрофена.

Сообщалось о повышении риска развития артериальных тромбозов при применении неаспириновых НПВП для купирования периоперационных болей при аортокоронарном шунтировании.

Необходимо соблюдать осторожность при применении кетопрофена у пациентов с повышением артериального давления в анамнезе и/или сердечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, так как при применении НПВП сообщалось о задержке жидкости и развитии отеков.

Влияние на функцию почек

Во время начала лечения следует тщательно наблюдать за функцией почек у пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом или нефрозом, у пациентов, получающих диуретическую терапию, и у пациентов с хронической болезнью почек (особенно у пациентов пожилого возраста). У этих групп пациентов применение кетопрофена может привести к снижению почечного кровотока, вызванному ингибированием простагландинов, и декомпенсации почечной функции.

Влияние на функцию печени

У пациентов с отклонениями в функциональных тестах печени или с заболеваниями печени в анамнезе следует периодически контролировать уровень «печеночных» трансаминаз, особенно при длительном лечении.

Нарушения со стороны дыхательной системы

У пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или полипами носовой полости существует более высокий риск развития аллергических реакций к ацетилсалициловой кислоте и/или НПВП, чем у других людей. Применение этих препаратов может приводить к астматическим приступам или бронхоспазму, особенно у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту или НПВП в анамнезе (см. раздел 4.3).

Гиперкалиемия

Возможно развитие гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью и/или при совместном применении с калийсберегающими препаратами (см. раздел 4.5). У таких пациентов следует тщательно контролировать уровень калия.

Другие указания

При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, а также контролировать функцию почек и печени.

Применение кетопрофена может влиять на женскую фертильность, поэтому препарат не рекомендуется применять женщинам, планирующим беременность. Пациенткам с бесплодием (в т.ч. проходящим обследование) следует рассмотреть вопрос об отказе от НПВП.

Вспомогательные вещества

Пропиленгликоль

Данный препарат содержит пропиленгликоль (800 мг в одной ампуле), который может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 12,3 об. % этанола (алкоголя), то есть до 200 мг в одной ампуле, что равно 5 мл пива, 2 мл вина на ампулу.

Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Бензиловый спирт

Данный препарат содержит бензиловый спирт (40 мг в одной ампуле).

Противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной ампуле раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таким образом, фактически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, совместное применение с которыми не рекомендуется

Другие НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и салицилаты в высоких дозах

Повышенный риск развития язв и кровотечений желудочно-кишечного тракта.

Антикоагулянты

Повышенный риск развития кровотечений при совместном применении со следующими препаратами:

- гепарин;
- антагонисты витамина К (например, варфарин);
- ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, тиклопидин, клопидогрел);
- ингибиторы тромбина (например, дабигатран);
- прямые ингибиторы фактора свертывания Ха (например, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан).

Если совместного применения нельзя избежать, за пациентом следует осуществлять тщательное наблюдение.

Препараты лития

Из-за снижения экскреции лития почками возникает риск повышения плазменных концентраций лития, иногда достигающих токсического уровня. Следует тщательно следить за уровнем лития в плазме крови и своевременно корректировать дозу препаратов лития во время и после применения НПВП.

Метотрексат в дозах свыше 15 мг в неделю

Повышает гематологическую токсичность метотрексата, особенно при его применении в высоких дозах (более 15 мг в неделю), что, вероятно, связано с вытеснением метотрексата, связанного белками, и снижением его почечного клиренса. Интервал времени между прекращением или началом терапии кетопрофеном и приемом метотрексата должен составлять не менее 12 часов.

Препараты, при совместном применении с которыми следует соблюдать осторожность

Диуретические средства

На фоне терапии кетопрофеном пациенты, принимающие диуретики особенно при развитии дегидратации, имеют более высокий риск развития вторичной почечной недостаточности вследствие снижения почечного кровотока, вызванного ингибированием синтеза простагландинов. Перед началом применения кетопрофена у таких пациентов следует провести регидратационные мероприятия. После начала лечения необходимо контролировать функцию почек.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II

Совместное применение препарата с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с нарушениями функции почек (при дегидратации, пациентов пожилого возраста) может привести к усугублению ухудшения функции почек, в т.ч. к развитию острой почечной недостаточности.

Метотрексат в дозах ниже 15 мг в неделю

В течение первых недель совместного применения кетопрофена и метотрексата в дозе, не превышающей 15 мг/неделю, следует еженедельно контролировать анализ крови. У пациентов пожилого возраста или при возникновении каких-либо признаков нарушения функции почек следует выполнять исследование чаще.

Тенофовир

Совместное применение тенофовира дисопроксил фумарата и НПВП может повышать риск развития почечной недостаточности.

Никорандил

Совместное применение никорандила и НПВП может повышать риск развития серьезных осложнений, таких как язвы, перфорация и кровотечение из органов ЖКТ (см. раздел 4.4).

Сердечные гликозиды

Не было отмечено фармакокинетических взаимодействий между кетопрофеном и дигоксином. Однако при их совместном применении следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку НПВП могут ослаблять функцию почек и снижать почечный клиренс сердечных гликозидов.

Глюкокортикостероиды

Совместное применение с НПВП повышает риск образования язв ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений.

Пентоксифиллин

Повышение риска кровотечений при совместном применении с НПВП. При совместном применении с пентоксифиллином требуется более частая клиническая оценка состояния пациента и более частый контроль времени кровотечения.

Препараты, взаимодействие с которыми следует учитывать

Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики)

Риск ослабления антигипертензивных эффектов (за счет ингибирования НПВП вазодилатирующих простагландинов).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.4).

Тромболитики

Повышенный риск кровотечения.

Пробенецид

Совместное применение пробенецида и кетопрофена может значительно снизить плазменный клиренс кетопрофена.

Риски, связанные с гиперкалиемией

Одновременное применение с солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, НПВП, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии повышается, если указанные выше препараты применяются совместно.

Риски, связанные с антитромботическим эффектом

Применение нескольких антиагрегантных препаратов (*тирофибан, эптифибарид, абциксимаб, илопрост*) повышает риск развития кровотечения.

Мифепристон

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8 – 12 дней после отмены мифепристона.

Препараты, взаимодействие с которыми следует принимать во внимание

При одновременном применении с *циклоспорином, такролимусом* возможен риск развития аддитивного нефротоксического действия, особенно у пациентов пожилого возраста.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ингибирование синтеза простагландинов может оказать нежелательное влияние на течение беременности и/или на эмбриональное развитие. Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований при применении ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности, подтверждают повышение риска самопроизвольного аборта и формирования пороков сердца (~1 – 1,5 %). Риск повышается с увеличением дозы и длительности лечения.

Назначать препарат беременным женщинам в сроке до 20 недель возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода. В случае доказанной пользы применения кетопрофена у женщин в сроке беременности до 20 недель и у женщин, планирующих беременность, следует придерживаться минимальной эффективной дозы препарата и продолжительности лечения.

Начиная с 20-й недели беременности применение кетопрофена может приводить к развитию маловодия по причине нарушения функции почек у плода. Это может произойти вскоре после начала лечения и обычно обратимо после прекращения лечения. Кроме того,

были сообщения о сужении артериального протока после лечения во втором триместре, большинство из которых разрешилось после прекращения лечения. Следует рассмотреть вопрос об антенатальном наблюдении за маловодием и сужением артериального протока после воздействия кетопрофена в течение нескольких дней, начиная с 20-й недели беременности. Применение кетопрофена следует прекратить, если обнаружены маловодие или сужение артериального протока.

Во время III триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландина могут оказывать токсическое влияние на плод, приводя к преждевременному сужению/закрытию артериального протока и легочной гипертензии. Не следует применять НПВП женщинам с 20-й недели беременности в связи с возможным развитием маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная недостаточность).

У беременных женщин во время III триместра беременности возможно развитие слабости родовой активности матки и увеличение времени кровотечения даже при применении низких доз кетопрофена.

Следовательно, применение кетопрофена в сроке беременности более 20 недель противопоказано.

Лактация

На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому применение кетопрофена при грудном вскармливании не рекомендовано.

Фертильность

У женщин, планирующих беременность, кетопрофен следует применять в минимальной эффективной дозе в течение как можно более короткого периода.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных об отрицательном влиянии препарата Кетонал в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, у которых на фоне применения препарата возникают сонливость, головокружение, судороги или другие неприятные ощущения со стороны нервной системы, включая нарушение зрения, следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: геморрагическая анемия;

частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания

частота неизвестна: гипонатриемия, гиперкалиемия (см. раздел 4.4).

Психические нарушения

частота неизвестна: спутанность сознания, эмоциональная лабильность, депрессия, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто: головная боль, головокружение, сонливость;

частота неизвестна: асептический менингит, судороги, вертиго.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

редко: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

частота неизвестна: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

частота неизвестна: повышение артериального давления, васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

редко: обострение бронхиальной астмы;

частота неизвестна: бронхоспазм (в особенности, у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП), ринит.

Желудочно-кишечные нарушения

часто: тошнота, рвота;

нечасто: запор, диарея, гастрит;

редко: пептическая язва, стоматит;

частота неизвестна: желудочно-кишечное кровотечение, перфорация органов ЖКТ, панкреатит, желудочно-кишечный дискомфорт, боль в желудке, редкие случаи колита, мелена, рвота с кровью.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина вследствие развития нарушений, вызванных гепатитом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: кожная сыпь, кожный зуд;

частота неизвестна: фотосенсибилизация, алопеция, крапивница, обострение хронической крапивницы, ангионевротический отек, эритема, буллезная сыпь, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: острая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, нефритический синдром;

- задержка жидкости/натрия в организме с возможным развитием отеков и гиперкалиемии (см. разделы 4.4 и 4.5).
- органическое поражение почек, способное вызывать острую почечную недостаточность: сообщалось о единичных случаях острого тубулярного и папиллярного некроза.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто: периферические отеки;

частота неизвестна: боль и ощущение жжения в месте введения, реакции в месте введения, в т.ч. ливедоидная васкулопатия, известная как синдром Николау.

Описание отдельных нежелательных реакций

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные дают основание предполагать, что применение некоторых НПВП (особенно при длительном применении в высоких дозах) может быть связано с повышенным риском развития артериальных тромбозов (например, инфаркта миокарда и инсульта) (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства
здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: +996 312 21 92 88, +996 312 21 92 86

Факс: +996 312 21 05 08

E-mail: dlsmi@pharm.kg

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Телефон: +374 10 20 05 05, +374 96 22 05 05

E-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке кетопрофена могут отмечаться головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея и боль в области живота. При сильной интоксикации наблюдались гипотония, угнетение дыхания и желудочно-кишечные кровотечения.

Лечение

При развитии описанных симптомов пациента необходимо немедленно перевести в специализированное отделение и начать симптоматическое лечение.

Специфического антидота не обнаружено.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; производные пропионовой кислоты.

Код АТХ: M01AE03.

Фармакодинамические эффекты

Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом. Кетопрофен обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Механизм действия

Кетопрофен блокирует действие фермента циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и, частично, липооксигеназы, что приводит к подавлению синтеза простагландинов (в том числе и в центральной нервной системе, вероятнее всего, в гипоталамусе).

Стабилизирует *in vitro* и *in vivo* липосомальные мембраны, при высоких концентрациях *in vitro* кетопрофен подавляет синтез брадикинина и лейкотриенов.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении кетопрофена средняя плазменная концентрация через 5 мин от начала инфузии и до 4 мин после ее прекращения составляет $26,4 \pm 5,4$ мкг/мл. Биодоступность составляет 90 %.

При однократном внутримышечном введении 100 мг кетопрофена препарат обнаруживается в плазме крови через 15 мин после начала инфузии, а пиковая концентрация (1,3 мкг/мл) достигается через 2 ч. Биодоступность препарата повышается линейно с увеличением дозы.

Распределение

Кетопрофен на 99 % связан с белками плазмы крови, в основном с альбуминовой фракцией. Объем распределения в тканях составляет 0,1 – 0,2 л/кг.

Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость, и при внутривенном введении 100 мг через 3 ч его концентрация достигает 1,5 мкг/мл, что составляет 50 % от концентрации в плазме крови (около 3 мкг/мл). Через 9 ч концентрация в синовиальной жидкости составляет 0,8 мкг/мл, а в плазме крови – 0,3 мкг/мл, что означает, что кетопрофен медленнее проникает в синовиальную жидкость и медленнее выводится из нее.

Равновесная концентрация кетопрофена достигается в крови через 24 ч после его приема. У пациентов пожилого возраста равновесная концентрация достигалась через 8,7 ч и составляла 6,3 мкг/мл.

После однократного внутримышечного введения 100 мг кетопрофена препарат обнаруживается в спинномозговой жидкости, как и сыворотке крови, через 15 мин.

Биотрансформация

Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму с участием микросомальных ферментов печени. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) кетопрофена составляет 2 ч. До 80 % кетопрофена выводится почками в течение 24 ч, в основном (> 90 %) в форме глюкуронида кетопрофена, и около 10 % – через кишечник.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью кетопрофен выводится медленнее, его $T_{1/2}$ увеличивается на 1 ч.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью кетопрофен может накапливаться в тканях; таким пациентам необходимо назначать препарат в минимальной терапевтической дозе.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена протекают медленнее, что имеет клиническое значение только для пациентов со сниженной функцией почек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- пропиленгликоль;
- этанол (спирт этиловый) 96 %;
- бензиловый спирт;
- натрия гидроксид (для коррекции pH);
- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Нельзя смешивать трамадол и кетопрофен в одном флаконе из-за образования осадка.

Инфузионные флаконы следует обернуть черной бумагой или алюминиевой фольгой, поскольку кетопрофен чувствителен к свету.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 2 мл препарата помещают в ампулы темного стекла I гидролитического класса с точкой надлома красного цвета. На верхней части ампулы кольцо желтого цвета. На ампулу наклеивают этикетку.

Вторичная упаковка

По 5 или 10 ампул помещают в прозрачный открытый блистер или в прозрачный блистер, покрытый белой полимерной пленкой.

По 1, 2 или 5 блистеров по 5 ампул помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 5 блистеров по 10 ампул помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем (для стационаров).

Примечание: допускается наличие контроля первого вскрытия картонной пачки (перфорация или прозрачные наклейки).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

Республика Казахстан

ТОО «Сандоз Казахстан», 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, д. 95;

Телефон: +7 (727) 258 10 48.

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д.д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 3, помещение 49;

Телефон: +375 (17) 370 16 20;

Факс: +375 (17) 370 16 21.

Кыргызская Республика

ОсОО Неман-Фарм,

720043, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Садыгалиева, 1;

Телефон: +996 550 337501.

Республика Армения

ООО «Фарм Эталон Плюс»,

2210, Республика Армения, Котайкская область, 19-ая ул. Аринджа, 11;

Телефон: +374 11 550051.

В случае возникновения вопросов обращаться на адрес электронной почты adverse.event.russia@sandoz.com для Российской Федерации и на адрес электронной почты patient.safety.cis@sandoz.com для других стран.

Для претензий по качеству обращаться на адрес электронной почты complaint.eaeu@sandoz.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кетонал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>