

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кетопрофен-АКОС МВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кетопрофен-АКОС МВ.

Международное непатентованное или группировочное наименование: кетопрофен.

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением.

Состав

Одна таблетка содержит:

кетопрофен – 0,150 г;

вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 15000), кальция гидрофосфат дигидрат, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Описание

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые. Допускается незначительная шероховатость поверхности.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AE03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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 (ЦНС), 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.

Фармакокинетика

Абсорбция

Кетопрофен хорошо всасывается после приема внутрь. Биодоступность составляет 90 %.

Прием пищи не влияет на общую биодоступность (AUC) кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания.

Распределение

Кетопрофен более чем на 90 % связан с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминовой фракцией. Объем распределения в тканях составляет от 0,1 до 0,2 л/кг. Препарат хорошо проникает в синовиальную жидкость и достигает там концентрации, равной 30 % плазменной. Значимые концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости стабильны и сохраняются до 30 ч, в результате чего на длительное время уменьшается болевой синдром и скованность суставов.

Метаболизм и выведение

Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму посредством микросомальных ферментов печени, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2 ч. Кетопрофен связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет. От 70 % до 80 % кетопрофена выводится почками в течение 24 ч, в основном (более 90 %) в форме глюкуронида кетопрофена, и около 10 % выводится кишечником. У пациентов с *печеночной недостаточностью* кетопрофен может накапливаться в тканях, таким пациентам необходимо назначение препарата в минимальной терапевтической дозе.

У пациентов с *почечной недостаточностью* клиренс кетопрофена снижен, увеличивая период полувыведения ($T_{1/2}$) на 1 ч.

У *пациентов пожилого возраста* метаболизм и выведение кетопрофена происходит медленнее, но это имеет клиническое значение только для пациентов со сниженной функцией почек.

Показания к применению

Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит;
 - серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит – болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера);
 - подагра, псевдоподагра;
 - остеоартрит;
 - тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- болевой синдром, в том числе слабый, умеренный и выраженный;
 - головная боль;
 - посттравматический и послеоперационный болевой синдром;

- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП);
- полное и неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и 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, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит в стадии обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе геморрагический диатез);
- детский возраст (до 15 лет);
- тяжелая печеночная недостаточность, активное заболевание печени;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, послеоперационный период после аорто-коронарного шунтирования;
- цереброваскулярные и другие кровотечения;
- беременность в сроке более 20 недель;
- период грудного вскармливания;

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, 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, беременность в сроке до 20 недели.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 простагландина на ранних сроках беременности, подтверждают повышение риска самопроизвольного аборта и формирования пороков сердца (около 1-1,5 %). Риск повышается с увеличением дозы и длительности лечения. Не следует применять НПВП женщинам с 20-ой недели беременности, в связи с возможным развитием маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Грудное вскармливание

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

Фертильность

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.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды, по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая большим количеством (не менее 100 мл) воды или молока.

Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

При применении у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью рекомендуется снижать начальную дозу препарата, поддерживая в дальнейшем минимально эффективную дозу. Применение кетопрофена у пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста рекомендуется снижать начальную дозу препарата, поддерживая в дальнейшем минимально эффективную дозу. Пожилые пациенты более подвержены развитию нежелательных реакций.

Побочное действие

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

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, изжога, снижение аппетита), НПВП-гастропатия, боль в животе, стоматит, нарушение функции печени; редко – перфорация органов желудочно-кишечного тракта, обострение болезни Крона, мелена, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, утомляемость, возбуждение, нервозность, депрессия, астения; редко – спутанность или потеря сознания, забывчивость, мигрень, периферическая невропатия; очень редко – галлюцинации, дезориентация и расстройство речи.

Со стороны органов чувств: редко – шум или звон в ушах, нечеткость зрительного восприятия, изменение вкуса, конъюнктивит, снижение слуха, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, артериальная гипертензия, периферические отеки; частота неизвестна – сердечная недостаточность, вазодилатация, васкулит (включая лейкоцитарный васкулит).

Со стороны органов кроветворения: кетопрофен уменьшает агрегацию тромбоцитов, транзиторное повышение уровня ферментов печени, редко – агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, пурпура, гемолитическая анемия, лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нарушение функции почек, цистит, уретрит, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия (чаще развиваются у людей, длительно принимающих НПВП и диуретики).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина.

Аллергические реакции: часто – кожные реакции (зуд, крапивница); редко – ринит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции, эксфолиативный дерматит.

Прочие: усиление потоотделения, редко – кровохарканье, носовое кровотечение, менометроррагия, мышечные подергивания, жажда, фотосенсибилизация, увеличение массы тела. 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 тромбозов (например, инфаркта миокарда и инсульта) (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

При передозировке кетопрофеном, как и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, могут отмечаться тошнота, рвота, рвота с кровью, боли в животе, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

Специфического антидота нет. Лечение – симптоматическое. Воздействие кетопрофена на желудочно-кишечный тракт можно ослабить с помощью антагонистов H₂-рецепторов, ингибиторов протонной помпы и простагландинов. Показано промывание желудка и применение активированного угля.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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, триклопидин, клопидогрел);
- ингибиторы тромбина (например, дабигатран);
- прямые ингибиторы фактора свертывания Ха (например, аписабан, 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. При необходимости следует тщательно следить за уровнем лития в плазме крови и корректировать дозу препаратов лития во время и после применения НПВП.

Метотрексат в дозах свыше 15 мг в неделю

Возможен повышенный риск гематологической токсичности метотрексата, особенно при применении в высоких дозах (> 15 мг в неделю), что, вероятно, связано с вытеснением метотрексата, связанного белками, и снижением его почечного клиренса.

Препараты, при совместном применении с которыми следует соблюдать осторожность

Одновременное применение с препаратами, повышающими уровень калия в крови (например, с солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II, НПВП, низкомолекулярными или нефракционированными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии). Риск гиперкалиемии повышается, если указанные выше препараты применяются совместно.

Диуретические средства

У пациентов, принимающих диуретики (в особенности у обезвоженных пациентов), повышается риск развития почечной недостаточности вследствие снижения почечного кровотока, вызванного ингибированием простагландинов. У таких пациентов должна быть восполнена потеря жидкости до начала совместной терапии, а также должен осуществляться мониторинг функции почек после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II

У пациентов со сниженной функцией почек (например, у обезвоженных пациентов и пациентов пожилого возраста) совместное применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дальнейшему снижению почечной функции, включая возможность развития острой почечной недостаточности.

Метотрексат в дозах ниже 15 мг в неделю

В течение первых недель совместного применения следует еженедельно контролировать общий анализ крови. Контроль следует осуществлять чаще у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек.

Пентоксифиллин

Совместное применение с пентоксифиллином повышает риск развития кровотечений. Необходимо более часто проводить клинический осмотр и определение времени кровотечения.

Тенофовир

Совместное применение тенофовира дизопроксил 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 «Особые указания»).

Сердечные гликозиды

Не было отмечено фармакокинетических взаимодействий между кетопрофеном и дигоксинном. 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.

Кортикостероиды

Повышенный риск язв и кровотечений органов ЖКТ при совместном применении (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, взаимодействие с которыми следует учитывать

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

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

Тромболитические препараты

Повышенный риск кровотечения.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел «Особые указания»).

Пробенецид

Совместное применение с пробенецидом может значительно снизить плазменный клиренс кетопрофена.

Препараты, взаимодействие с которыми следует принимать во внимание

Циклосерин, такролимус

Риск дополнительного нефротоксического действия, особенно у пациентов пожилого возраста.

Особые указания

Вероятность развития нежелательных реакций может быть снижена при применении препарата в минимально эффективных дозах в течение максимально короткого периода времени, необходимого для купирования симптомов.

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.

Не следует сочетать прием кетопрофена с приемом других НПВП и/или ингибиторов ЦОГ-2.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

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 нитрокорандил) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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.

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 «Способ применения и дозы»).

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

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 пожилых пациентов. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 «Противопоказания»). 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 «Побочное действие»).

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.

Как и при применении других НПВП, следует уделять особое внимание при применении у пациентов с декомпенсированной гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями, а также перед началом длительного лечения у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (повышенное артериальное давление, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Сообщалось о повышении риска развития артериальных тромбозов при применении аспириновых 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.

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 «Побочное действие»). 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.

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 «Противопоказания»).

Гиперкалиемия

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

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 пожилых пациентов). 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.

При применении кетопрофена сообщалось о редких случаях развития желтухи и гепатита.

Другие эффекты

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.

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.

При возникновении нарушений со стороны органов зрения, таких как помутнение зрения и др., лечение следует незамедлительно прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Данных об отрицательном влиянии кетопрофена в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе 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 нарушения зрения, следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с модифицированным высвобождением, 150 мг.

По 20 таблеток во флакон темного стекла, укупоренный крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителя

ЗАО «Биоком», Россия,

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54.

Тел. (8652) 36-53-56, 36-53-54, факс (8652) 36-53-55.

**Директор по регуляторике, исследованиям
и фармаконадзору**

Г.У. Сетдекова