

КЕТОНАЛ®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА
Кетонал® 100 мг, суппозитории

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
КЕТОПРОФЕН/КЕТОПРОФЕНУМ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суппозитории

ОПИСАНИЕ

Белые, гомогенные и гладкие суппозитории.

СОСТАВ

В каждом суппозитории содержится 100 мг кетопрофена.
Вспомогательные вещества: твердые жиры, триглицериды средней цепи.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидные противовоспалительные препараты.
Код АТХ: M01AE03 – кетопрофен.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Кетопрофен – действующее вещество препарата – угнетает синтез простагландинов и лейкотриенов, блокируя фермент циклооксигеназу (циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2)), который катализирует синтез простагландинов в метаболизме арахидоновой кислоты.

Кетопрофен стабилизирует липосомальные мембраны *in vitro* и *in vivo*, в высоких концентрациях оказывает подавляющее действие на синтез лейкотриенов *in vitro* и обладает антибрадикининовой активностью.

Механизм жаропонижающего действия кетопрофена неизвестен. Возможно, кетопрофен угнетает синтез простагландинов в центральной нервной системе (вероятнее всего – в гипоталамусе).

У некоторых женщин кетопрофен уменьшает симптомы первичной дисменореи, вероятно, за счет подавления синтеза и/или эффективности простагландинов.

Фармакокинетика

После ректального применения 100 мг кетопрофена его пиковая концентрация в плазме (10,4 мкг/мл) достигается за 1,05 - 1,22 часа. Биодоступность кетопрофена после приема внутрь в дозе 50 мг составляет 90% и линейно возрастает при повышении дозы. Биодоступность кетопрофена после внутримышечного введения очень сходна с таковой при ректальном применении и составляет 71-96% от биодоступности, наблюдаемой при приеме капсул внутрь. Кетопрофен является рацемической смесью, но фармакокинетика двух энантиомеров схожа.

99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно альбумином. Объем распределения в тканях составляет 0,1 - 0,2 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость. Через три часа после назначения 100 мг кетопрофена его концентрация в плазме составляет около 3 мкг/мл, а концентрация в синовиальной жидкости - 1,5 мкг/мл. Через девять часов его концентрация в плазме составляет около 0,3 мкг/мл, а концентрация в синовиальной жидкости - 0,8 мкг/мл. Это означает, что кетопрофен медленно проникает в синовиальную жидкость и также медленно выводится из нее, в то время как его плазменная концентрация снижается дальше. Равновесные концентрации кетопрофена устанавливаются через 24 часа после его назначения. У пожилых пациентов равновесная концентрация достигалась через 8,7 часа и составляла 6,3 мкг/мл.

Кетопрофен интенсивно метаболизируется печеночными микросомальными ферментами. Он связывается с глюкуроновой кислотой и в этой форме выводится из организма. После приема внутрь его плазменный клиренс составляет 1,16 мл/мин/кг. Из-за быстрого метаболизма его биологический период полувыведения составляет всего два часа. До 80% кетопрофена выводится с мочой, главным образом (свыше 90%) в виде глюкуронида кетопрофена, и около 10% выводится с калом.

Пациенты с поражением печени

У пациентов с печеночной недостаточностью, вероятно, вследствие гипоальбуминемии (свободный биологически активный кетопрофен), концентрация кетопрофена почти удваивается, что требует назначения минимальной суточной дозы, обеспечивающей достаточный терапевтический эффект.

Пациенты с поражением почек

У пациентов с почечной недостаточностью снижается клиренс кетопрофена. Поэтому при тяжелой почечной недостаточности требуется уменьшение дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кетонал является нестероидным противовоспалительным препаратом с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Он используется для облегчения боли при ряде болевых синдромов и для лечения воспалительных, дегенеративных и метаболических ревматических заболеваний.

Показания к применению

- Боль:**
- посттравматическая;
 - послеоперационная;
 - болезненные менструации;
 - боль вследствие костных метастазов у пациентов с опухолями.

Ревматические болезни:

- ревматоидный артрит;
- серонегативный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартрит;
- внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к кетопрофену или любому из вспомогательных веществ препарата;
- наличие в анамнезе ринита, бронхоспазма, бронхиальной астмы, крапивницы или реакций аллергического типа после применения кетопрофена или сходных действующих веществ, таких как другие нестероидные противовоспалительные препараты или салицилаты (напр., ацетилсалициловая кислота); у таких пациентов описаны тяжелые (в редких случаях летальные) анафилактические реакции (см. «Побочное действие»);
- тяжелая сердечная недостаточность;
- лечение боли в периоперационном периоде при выполнении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ);

- хроническая диспепсия в анамнезе;
- острая пептическая язва, а также желудочно-кишечное кровотечение и перфорация в анамнезе;
- желудочно-кишечное, цереброваскулярное или другое острое кровотечение;
- предрасположенность к кровотечению;
- тяжелое нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- бронхиальная астма и ринит;
- проктит или другие воспаления слизистой оболочки прямой кишки;
- недавнее ректальное или анальное кровотечение в анамнезе;
- последний триместр беременности (см. «Беременность и кормление грудью»);
- дети младше 15 лет.

Препарат противопоказан при ректите, а также, если в анамнезе зарегистрирована протокоррагия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Следует избегать одновременного применения препарата с НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, если принимать препарат в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени, необходимого для купирования симптомов (см. «Дозы и способ применения» и о риске для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы ниже).

У пожилых людей чаще возникают неблагоприятные реакции на НПВП, особенно желудочно-кишечное кровотечение и перфорация, которые могут быть смертельными (см. «Дозы и способ применения»).

Желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление и перфорация. Желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление или перфорация, которые могут оказаться смертельными, описаны для всех НПВП и могут развиваться в любое время лечения с наличием или отсутствием предшествующих симптомов или тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Кетонал может быть связан с повышенным риском тяжелой желудочно-кишечной токсичности по сравнению с некоторыми другими НПВП, особенно при приеме высоких доз (см. также «Дозы и способ применения» и «Противопоказания»).

Риск желудочно-кишечного кровотечения, изъязвления или перфорации увеличивается при повышении дозы НПВП, у пациентов с наличием язвы в анамнезе, особенно осложнившейся кровотечением или перфорацией (см. «Противопоказания»), а также и у лиц пожилого возраста. Лечение этих пациентов следует начинать с самой низкой возможной дозы.

Для этих пациентов, а также для пациентов, совместно принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или другие препараты, повышающие риск желудочно-кишечных осложнений (см. ниже и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»), следует рассмотреть назначение комбинированной терапии с защитными лекарственными средствами (напр., мизопростолом или блокаторами протонной помпы).

Пациенты с проявлениями желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пожилые люди, должны сообщать о любых необычных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно о желудочно-кишечном кровотечении), в частности, в начале лечения.

Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с препаратами, способными увеличивать риск изъязвления или кровотечения, например, с принимаемыми внутрь кортикостероидами, антикоагулянтами (напр., варфарином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или антиагрегантами, такими как ацетилсалициловая кислота (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Если у пациентов на фоне лечения Кетоналом возникает желудочно-кишечное кровотечение или изъязвление, прием препарата должен быть прекращен.

НПВП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку у них могут возникнуть обострения данных заболеваний (см. «Побочное действие»).

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты. Соответствующее наблюдение и консультация требуются пациентам с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или слабо или умеренно выраженной застойной сердечной недостаточности, поскольку в связи с лечением НПВП описаны задержка жидкости или отеки.

Использование некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может быть связано с повышенным риском артериального тромбоза (например, инфаркта миокарда или инсульта) (см. «Особые указания и меры предосторожности»). Имеется недостаточно данных для исключения такого риска для Кетонала.

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленным диагнозом ишемической болезни сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярным заболеванием лечение Кетоналом должно проводиться только после тщательной оценки пользы и риска. Подобным образом необходимо поступать и перед назначением длительного лечения пациентам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (напр., артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Пациенты, страдающие бронхиальной астмой в сочетании с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или полипозом носа, имеют большую вероятность проявления аллергических реакций после приема ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных средств, чем общая популяция. Назначение Кетонала может вызвать приступ бронхиальной астмы (см. «Противопоказания»).

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нарушениями гемостаза, гемофилией, болезнью фон Виллебранда, тяжелой тромбоцитопенией и почечной или печеночной недостаточностью, а также у принимающих антикоагулянты (кумарин и производные гепарина, преимущественно низкомолекулярные гепарины).

Следует с осторожностью назначать Кетонал лицам, страдающим алкогольной зависимостью.

Крайне редко описываются связанные с применением НПВП тяжелые кожные реакции (некоторые из них со смертельным исходом), такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. «Побочное действие»). Наибольший риск развития этих реакций имеется в начале курса лечения; в большинстве случаев возникновение реакции отмечается в первый месяц лечения. Кетонал должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, изменениях на слизистых оболочках или других признаках гиперчувствительности.

Как и при любом продолжительном лечении нестероидными противовоспалительными средствами, терапия Кетоналом требует контроля за форменными элементами крови. Как и все нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, Кетонал может маскировать признаки и симптомы инфекционных заболеваний.

Кетонал должен быть отменен перед обширным хирургическим вмешательством. Применение Кетонала может снижать фертильность, поэтому он не рекомендуется женщинам, планирующим беременность, и женщинам, испытывающим трудности с наступлением беременности или обследующихся по поводу бесплодия, следует рассмотреть отмену Кетонала.

У пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом и нефротическим синдромом, а также у пациентов, принимающих диуретики, и у пациентов с хронической почечной недостаточностью, особенно пожилых, в начале лечения следует тщательно контролировать функциональное состояние почек. У таких пациентов назначение

Кетонал может вызвать снижение почечного кровотока вследствие угнетения синтеза простагландинов и привести к нарушению функции почек. У пациентов с отклоняющимися от нормы показателями тестов функционального состояния печени или с заболеванием печени в анамнезе следует периодически контролировать уровень трансаминаз крови. В связи с приемом кетопрофена описаны редкие случаи желтухи и гепатита. Лечение следует отменить при появлении нарушений зрения, таких как нечеткость зрения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

В первый и второй триместры беременности не назначать препарат без крайней необходимости. Если Кетонал применяет женщина, пытающаяся забеременеть или находящаяся на первом или втором триместре беременности, доза должна быть как можно ниже, а длительность лечения – как можно короче. В третьем триместре беременности применение Кетонала противопоказано. Не рекомендуется назначать Кетонал кормящим матерям, т.к. данные о проникновении препарата в молоко отсутствуют.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТЕ С МЕХАНИЗМАМИ

НПВП могут вызывать побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как головокружение, вестибулярное головокружение, сонливость, вялость, нечеткость зрения или судороги; в этих случаях не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Для ректального применения.

Доза для взрослых и детей старше 15 лет

Один суппозиторий Кетонала помещают в прямую кишку один или два раза в день. Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг (2 суппозитория).

С суппозиториями Кетонала можно комбинировать формы Кетонала для приема внутрь, например:

одна капсула Кетонала (50 мг) утром и днем и один суппозиторий Кетонала (100 мг) вечером или

одна таблетка Кетонала форте (100 мг) утром и один суппозиторий Кетонала (100 мг) вечером.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, если принимать препарат в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени, необходимого для купирования симптомов.

Перед началом лечения в дозе 200 мг кетопрофена в сутки следует тщательно взвесить пользу и возможные риски.

У пожилых людей неблагоприятные реакции чаще могут иметь тяжелые последствия. Если необходим прием НПВП, следует назначить самую низкую дозу и в течение 4 недель от начала лечения НПВП наблюдать пациента на предмет желудочно-кишечного кровотечения.

Способ применения

Извлеките суппозиторий из упаковки, увлажните его водой и осторожно вставьте в задний проход (прямую кишку).

При необходимости, перед тем как вставить суппозиторий, освободите кишечник.

Лягте на бок, колени подтяните к груди и вставьте суппозиторий в задний проход заостренным концом вверх. Протолкните суппозиторий как можно дальше.

Опустите ноги, не двигайтесь несколько минут, чтобы суппозиторий растворился и лекарство всосалось.

Вымойте руки.

Если была пропущена доза, применение препарата продолжайте как обычно. Не принимайте двойную дозу для компенсации пропущенной.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

К незначительным побочным эффектам, которые часто являются преходящими, относятся большей частью эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как нарушение пищеварения, диспепсия, тошнота, рвота, запор, диарея, изжога и другие виды желудочно-кишечного дискомфорта.

Реже могут встречаться другие незначительные побочные эффекты, такие как головная боль, головокружение, вестибулярное головокружение, легкая спутанность сознания, сонливость, отеки, изменчивость настроения и бессонница.

Редко могут встречаться такие существенные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, как язвенный стоматит, мелена, рвота кровью, пептическое изъязвление, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

При возникновении тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

Классификация побочных эффектов по органам и системам и частоте встречаемости: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$, $<1/10$), *нечастые* ($\geq 1/1000$, $<1/100$), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), *очень редкие* ($<1/10\ 000$), включая отдельные сообщения; *неизвестно* (частота не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- редкие: постгеморрагическая анемия;
- неизвестно: агранулоцитоз, тромбоцитопения, недостаточность костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

- неизвестно: анафилактические реакции (включая шок).

Нарушения психики

- неизвестно: изменчивость настроения.

Нарушения со стороны нервной системы

- нечастые: головная боль, головокружение, сонливость;
- редкие: парестезия;
- неизвестно: судороги, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения

- редкие: нечеткость зрения (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

- редкие: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

- неизвестно: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

- неизвестно: артериальная гипертензия, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- редкие: бронхиальная астма;
- неизвестно: бронхоспазм (особенно у пациентов с известной гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП), ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- частые: диспепсия, тошнота, боль в животе, рвота;
- нечастые: запор, диарея, метеоризм, гастрит;
- редкие: стоматит, пептическая язва;

- неизвестно: обострение язвенного колита и болезни Крона, желудочно-кишечные кровотечения и перфорация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- редко: гепатит, повышение трансаминаз, повышенный билирубин сыворотки вследствие нарушений со стороны печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- нечастые: сыпь, зуд;
- неизвестно: реакция фотосенсибилизации, алопеция, крапивница, ангионевротический отек, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- неизвестно: острая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, нефритический синдром, нарушение функционального состояния почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- нечастые: отек, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

- редкие: повышение массы тела.

Считают, что применение ряда НПВП (особенно в высоких дозах и в течение длительного времени) может быть связано с повышенным риском артериального тромбоза (например, инфаркт миокарда или инсульт) (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Описаны случаи передозировки кетопрофена в дозе до 2,5 г. В большинстве случаев наблюдавшиеся симптомы носили доброкачественный характер и ограничивались заторможенностью, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии.

Специального антидота не существует. Рекомендуется промывание желудка и проведение симптоматической и поддерживающей терапии с целью устранения дегидратации. Также нужно контролировать диурез и корректировать ацидоз (при развитии такового).

При развитии почечной недостаточности для удаления циркулирующего в крови препарата эффективным может оказаться гемодиализ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Кетопрофен хорошо связывается с белками, поэтому одновременное применение других препаратов, связывающихся с белками, таких как антикоагулянты, сульфаниламиды, гидантоины, может потребовать изменения дозы во избежание повышения уровней этих препаратов, связанного с конкуренцией за сайты связывания с белками плазмы.

Кетонал не следует применять одновременно с другими нестероидными противовоспалительными препаратами и салицилатами.

Кортикостероиды: повышенный риск желудочно-кишечного изъязвления или кровотечения (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Антикоагулянты (гепарин и варфарин) и **ингибиторы агрегации тромбоцитов** (напр., тиклопидин, клопидогрель): повышенный риск кровотечения (см. «Особые указания и меры предосторожности»). При необходимости совместного применения требуется пристальное медицинское наблюдение.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Антигипертензивные средства: Кетонал снижает эффективность антигипертензивных средств.

Диуретики: Кетонал снижает эффективность диуретиков. Диуретики могут повышать риск нефротоксичности НПВП. Риск поражения почек выше у пациентов, получающих одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами диуретики и антигипертензивные препараты или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Ряд веществ или терапевтических классов способствует развитию гиперкалиемии: *соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин, такролимус и триметоприм.*

Кетонал усиливает эффекты принимаемых внутрь *противодиабетических* и *некоторых противозипелитических* препаратов (*фенитоин*).

Сердечные гликозиды: НПВП могут ухудшать течение сердечной недостаточности, снижать СКФ и повышать уровни гликозидов в плазме.

Литий: замедление выведения лития. При назначении, коррекции дозы или отмене Кетонала у пациентов, принимающих литий, следует контролировать концентрацию лития в плазме и отслеживать возможные признаки и симптомы интоксикации литием.

Циклоспорин: повышенный риск нефротоксичности.

Метотрексат: тяжелая, иногда смертельная, токсичность развивалась при назначении НПВП, в том числе и кетопрофена, одновременно с метотрексатом (особенно при терапии высокими дозами). Токсичность была связана с повышенными и длительно сохраняющимися в крови концентрациями метотрексата.

Мифепристон: эффект мифепристона может снижаться при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных средств. Нестероидные противовоспалительные средства не должны приниматься в течение 8-12 дней после применения мифепристона.

Пентоксифиллин: повышенный риск кровотечения. Требуется более частое клиническое обследование и контроль времени свертывания крови.

Пробенецид: совместное назначение с пробенецидом может значительно снижать плазменный клиренс кетопрофена.

ФОРМА ВЫПУСКА

Контурная безъячейковая упаковка из ламинированного алюминия.

По 12 суппозитория в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25°C.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Сандоз Илак Санайи ве Тикарет А.С., Гебзе, Турция.

Дата пересмотра текста

Сентябрь 2011 г.

