

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
КЕТОНАЛ[®] ретард 150 мг таблетки с пролонгированным действием**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Кетонал[®] ретард

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
КЕТОПРОФЕН/КЕТОПРОФЕН**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным действием.

ОПИСАНИЕ

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки.

Таблетки с пролонгированным действием содержат кетопрофен в форме гранул модифицированного высвобождения.

СОСТАВ

Одна таблетка с пролонгированным действием содержит 150 мг кетопрофена.

Вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая Е460, гипромеллоза Е464.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

Код АТХ: М01АЕ03.

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 лизосомальные мембраны *in vitro* и *in vivo*, в высоких концентрациях подавляет синтез лейкотриенов *in vitro* и обладает антибрадикининовой активностью *in vivo*.

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

Кетопрофен хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После приема 100 мг кетопрофена внутрь его пиковая концентрация в плазме (10,4 мкг/мл) достигается за 1 ч 22 мин, а после приема внутрь кетопрофена с пролонгированным действием (150 мг дважды в сутки) – через 4-6 часов. Пиковая концентрация в плазме снижается после этого в течение 12 часов. Биодоступность кетопрофена после назначения внутрь в дозе 50 мг составляет 90% и линейно возрастает при повышении дозы. По сравнению со стандартными капсулами биодоступность таблеток с пролонгированным действием составляет 93%. Кетопрофен является рацемической смесью, но фармакокинетика двух энантиомеров схожа.

99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Объем распределения в тканях – 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. Концентрация кетопрофена с пролонгированным действием является стабильной уже после первой дозы. У пожилых пациентов равновесная концентрация достигалась через 8,7 часа и составляла 6,3 мкг/мл. Не отмечено существенной разницы в фармакокинетике у молодых и пожилых пациентов, которые принимали кетопрофен в длительно высвобождающейся форме.

Если кетопрофен принимается с едой, всасывание замедляется, и концентрация в плазме незначительно снижается, но биодоступность остается прежней. После приема внутрь 50 мг кетопрофена во время еды четыре раза в сутки пиковая концентрация, равная 3,9 мкг/мл, достигалась за 1,5 часа по сравнению с 2,0 мкг/мл через два часа при приеме кетопрофена натощак. Кетопрофен не накапливается в тканях. 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.

Особые группы пациентов

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.

С поражением почек

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кетонал ретард 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

Ревматические болезни:

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

Боль:

- посттравматическая;
- послеоперационная;
- болезненные менструации;

- боль вследствие костных метастазов у пациентов с опухолями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к кетопрофену или любому из вспомогательных веществ препарата;
- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, крапивницы, бронхоспазма, ринита или реакций аллергического типа после применения кетопрофена или сходно 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;
- пептическая язва в острой фазе, а также желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация в анамнезе;
- предрасположенность к кровотечению;
- тяжелое нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- последний триместр беременности (см. «Беременность и кормление грудью»);
- дети младше 15 лет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

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

Кровотечения, язвы и перфорации в желудочно-кишечном тракте

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация, которые могут оказаться смертельными, описаны для всех НПВП и могут развиваться в любое время лечения как при наличии, так и отсутствии предшествующих симптомов или тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Кетонал ретард может быть связан с высоким риском тяжелой желудочно-кишечной токсичности, что характерно для некоторых других НПВП, особенно при приеме высоких доз (см. также «Дозы и способ применения» и «Противопоказания»).

Риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язв или перфорации увеличивается при повышении доз НПВП, у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. «Противопоказания»), а также у пожилых людей. Лечение этих пациентов следует начинать с самой низкой имеющейся дозы.

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

Пациенты с проявлениями желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пожилые люди, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно о желудочно-кишечном кровотечении), особенно в начале лечения.

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

Если у пациентов на фоне лечения Кетоналом ретард возникает желудочно-кишечное кровотечение или язва, 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. Пациентам с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой и средней степени тяжести требуется соответствующее наблюдение и консультация, поскольку при применении НПВП сообщалось о задержке жидкости и отеках.

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»). Для исключения такого риска в отношении кетопрофена данных недостаточно.

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленным диагнозом ишемической болезни сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярным заболеванием лечение Кетоналом ретард 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 появления аллергических реакций после приема ацетилсалициловой кислоты и/или НПВП, чем остальные пациенты. Назначение Кетонала ретард может вызвать приступ бронхиальной астмы или бронхоспазм, особенно у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту или НПВП (см. «Противопоказания»).

Препарат с осторожностью назначают 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 реакции возникают в первый месяц лечения. Кетонал ретард должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Кетонал ретард может маскировать признаки и симптомы развития инфекционных заболеваний, такие как повышенная температура тела.

Перед обширными хирургическими вмешательствами препарат необходимо отменять.

Применение Кетонала ретард может снижать фертильность, поэтому он не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. У женщин, испытывающих трудности с наступлением беременности или обследующихся по поводу бесплодия, следует рассмотреть отмену Кетонала ретард.

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 ретард может вызвать снижение почечного кровотока вследствие угнетения синтеза простагландинов и привести к декомпенсации 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, особенно во время продолжительной терапии.

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

Угнетение синтеза простагландинов может оказывать негативное влияние на беременность и/или развитие эмбриона/плода. В первый и второй триместры беременности не следует назначать препарат без крайней необходимости. Если Кетонал ретард 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 ретард противопоказано.

Данные о проникновении препарата в молоко отсутствуют. Не рекомендуется назначать Кетонал ретард кормящим матерям.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ

Препарат может вызывать головокружение, сонливость или судороги; в этом случае не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Для приема внутрь. Принимать во время или после еды, запивая не менее 100 мл воды или молока. Таблетки нельзя разгрызать или разжевывать.

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

Рекомендуемая доза

Взрослые и дети старше 15 лет

Обычной дозой является 1 таблетка один раз в день.

Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг. Перед началом лечения в дозе 200 мг кетопрофена в сутки следует тщательно взвесить пользу и возможные риски. Применение более высоких доз не рекомендуется (см. также «Особые указания и меры предосторожности»).

Можно одновременно принимать антациды, которые снижают вероятность неблагоприятных эффектов кетопрофена на систему пищеварения.

Пожилые пациенты

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

Дети

Препарат противопоказан детям младше 15 лет (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В связи с лечением неселективными НПВП сообщали об отеке, высоком артериальном давлении и сердечной недостаточности.

При возникновении тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

Неблагоприятные эффекты распределены по классам систем органов и по частоте встречаемости: *очень частые* ($\geq 1/10$); *частые* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечастые* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редкие* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редкие* ($< 1/10000$); частота не установлена (частота не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- Редкие: постгеморрагическая анемия;
- Частота не установлена: агранулоцитоз, тромбоцитопения, недостаточность костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

- Частота не установлена: анафилактические реакции (включая шок).

Нарушения психики

- Частота не установлена: изменчивость настроения.

Нарушения со стороны нервной системы

- Нечастые: головная боль, головокружение, сонливость;
- Редкие: парестезия;
- Частота не установлена: 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

- Частота не установлена: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

- Частота не установлена: артериальная гипертензия, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- Редкие: бронхиальная астма;
- Частота не установлена: 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;
- Частота не установлена: обострение язвенного колита и болезни Крона, желудочно-кишечные кровотечения и перфорация, мелена, кровавая рвота.

К наиболее частым нежелательным реакциям относятся реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможно развитие пептических язв, перфораций и кровотечений в желудочно-кишечном тракте, которые иногда, особенно у пожилых пациентов, могут быть смертельными (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- Редкие: гепатит, повышение трансаминаз, повышенный билирубин сыворотки вследствие гепатита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Нечастые: сыпь, зуд;
- Частота не установлена: реакция фотосенсибилизации, алопеция, крапивница, ангионевротический отек, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Частота не установлена: острая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, нефритический синдром, отклонения показателей теста функционального состояния почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- Нечастые: отек;
- Частота не установлена: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

- Редкие: повышение массы тела.

Данные показывают, что применение ряда неселективных НПВП (особенно в высоких дозах и в течение длительного времени) может быть связано с повышенным риском артериального тромбоза (например, инфаркта миокарда или инсульта) (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 при передозировке кетопрофена не существует. При подозрении на значительную передозировку 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

Нерекомендуемые комбинации препаратов

Другие НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) и салицилаты в высоких дозах: повышенный риск развития язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте.

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.

Литий: риск повышения уровня лития в плазме, который иногда может достигать токсических значений из-за снижения выведения лития почками. При необходимости следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме и корректировать дозу лития во время лечения НПВП и после него.

Метотрексат в дозах, превышающих 15 мг/неделя: повышенный риск гематотоксичности метотрексата, особенно если он использовался в высоких дозах (>15 мг/неделя), что вероятно обусловлено вытеснением метотрексата из связи с белками и снижением его почечного клиренса.

Комбинации, требующие осторожности

Диуретики: у пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с дегидратацией, имеется повышенный риск почечной недостаточности в связи со снижением почечного кровотока вследствие угнетения синтеза простагландинов. Таким пациентам необходимо адекватно восполнить дефицит жидкости до начала совместного

применения таких препаратов, а в начале лечения контролировать функцию почек (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II. У пациентов с нарушением функции почек (напр., у пациентов с дегидратацией или пожилых людей) совместное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II и препаратов, угнетающих циклооксигеназу, может вызвать дополнительное ухудшение функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность.

Метотрексат в дозах ниже 15 мг/неделя: в первые недели комбинированного лечения необходимо раз в неделю контролировать развернутую картину крови. При каком-либо нарушении функции почек и у пожилых пациентов контроль должен проводиться чаще.

Кортикостероиды: повышенный риск развития язв или кровотечений в желудочно-кишечном тракте (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Пентоксифиллин: увеличивает риск развития кровотечений. Необходим более частый клинический мониторинг и более частый контроль времени кровотечения.

Комбинации, которые необходимо учитывать

Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики): кетопрофен снижает действие антигипертензивных препаратов (угнетение синтеза вазодилаторных простагландинов).

Пробенецид: совместное применение пробенецида может значительно уменьшить плазменный клиренс кетопрофена.

Комбинации, информацию о которых также необходимо принять к сведению

Циклоспорин, такролимус: риск развития аддитивного эффекта нефротоксичности, особенно у пожилых пациентов.

Тромболитики: повышенный риск кровотечений.

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

ФОРМА ВЫПУСКА

По 20 таблеток во флаконе, вложенном в коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке.

СРОК ГОДНОСТИ

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек д.д., Веровскова 57, Любляна, Словения.

Пересмотр текста

Декабрь 2012 г.