

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АРТРОКОЛ**  
**(ARTROCOL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кетопрофен;

1 ампула (2 мл) розчину містить кетопрофену 100 мг;

*допоміжні речовини:* пропіленгліколь, етанол 96 %, спирт бензиловий, натрію гідроксид, розчин натрію гідроксиду або кислоти хлористоводневої, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний або злегка жовтуватого кольору розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Кетопрофен. Код АТХ M01A E03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кетопрофен є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що чинить анальгезуючу, протизапальну та жарознижувальну дію.

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

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

У жінок кетопрофен зменшує симптоми первинної дисменореї внаслідок інгібування синтезу

простагландинів.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція.

У більшості пацієнтів після внутрішньом'язового введення кетопрофен виявляється у плазмі крові через 15 хвилин, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2 години. Середня концентрація кетопрофену у плазмі крові становить 26,4 5,4 мкг/мл через 4-5 хвилин після внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язового введення. Біодоступність кетопрофену у вигляді розчину для ін'єкцій знаходиться у лінійній залежності від величини дози та становить 90 %.

#### Розподіл.

Ступінь зв'язування з білками – 99 %. Об'єм розподілу – 0,1-0,2 л/кг. Через 3 години після введення 100 мг кетопрофену його концентрація у плазмі крові становить приблизно 3 мкг/мл, а концентрація у синовіальній рідині – 1,5 мкг/мл. Хоча концентрація кетопрофену в синовіальній рідині дещо нижча, ніж у плазмі крові, вона стабільніша (через 9 годин концентрація кетопрофену у плазмі крові становить 0,3 мкг/мл, а в синовіальній рідині – 0,8 мкг/мл), тому больовий синдром та скутість суглобів зменшується на тривалий час. Стабільна концентрація кетопрофену у плазмі крові досягається протягом 24 годин після введення. У пацієнтів літнього віку стабільна концентрація кетопрофену у плазмі крові досягається через 8,7 години і становить 6,3 мкг/мл. Кумуляція кетопрофену в тканинах не спостерігається.

Після внутрішньом'язового введення кетопрофену в дозі 100 мг його концентрація у плазмі крові та цереброспінальній рідині виявлялась через 15 хвилин. Максимальна концентрація в плазмі крові досягалася протягом 2 годин (1,3 мкг/мл).

#### Метаболізм.

Кетопрофен інтенсивно метаболізується у печінці за допомогою мікросомальних ферментів. З організму виводиться у вигляді кон'югата з глюкуроною кислотою.

#### Виведення.

Період напіввиведення становить 2 години. До 80 % введеної дози кетопрофену виводиться із сечею, як правило (понад 90 %) у вигляді глюкуроніду, приблизно 10 % – з фекаліями.

#### Особливі категорії пацієнтів.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

У пацієнтів із порушенням функції нирок виведення кетопрофену уповільнено, період напіввиведення збільшується на 1 годину.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

У пацієнтів із порушенням функції печінки кетопрофен може накопичуватися у тканинах.

*Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку метаболізм і виведення кетопрофену уповільнюються, однак це має

клінічне значення тільки при порушенні функції нирок.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- *Захворювання суглобів:* ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба).
- *Больовий синдром:* люмбаго, посттравматичний біль у суглобах, м'язах; післяопераційний біль; болі при метастазах пухлин у кістки; альгодисменорея.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Наявність в анамнезі алергічних станів, таких як бронхоспазм, астматичні напади, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гострий риніт, після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗЗ.
- Хронічна диспепсія в анамнезі.
- Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення або шлунково-кишкові кровотечі, виразкові хвороби або перфорації в анамнезі.
- Цереброваскулярні або інші кровотечі.
- Схильність до геморагії; геморагічний діатез.
- Гемостатичні порушення або одночасне застосування антикоагулянтів.
- Тяжка серцева недостатність.
- Тяжкі порушення функцій печінки.
- Тяжкі порушення функцій нирок.
- Бронхіальна астма та риніт в анамнезі.
- Лікування періопераційного болю при проведенні операції щодо аортокоронарного шунтування.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Одночасне застосування кетопрофену з нижчевказаними засобами не рекомендується.

*Інші НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори ЦОГ та ацетилсаліцилову кислоту у високих дозах).*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами підвищується ризик розвитку виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

*Антикоагулянти (гепарин, антивітамін К (наприклад, варфарин), інгібітори тромбіну (наприклад, дабігатран), прямі інгібітори фактора Ха (наприклад, апіксабан, ривароксабан, едоксабан), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, тиклопідин, клопідогрел)).*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами підвищується ризик кровотеч. Якщо такої комбінації не можна уникнути, необхідний пильний медичний нагляд.

*Засоби, що зв'язуються з білками (наприклад, антикоагулянти, сульфонаміди, гідантоїни).*

При одночасному застосуванні з такими засобами може знадобитися корекція доз для запобігання підвищення рівня цих препаратів внаслідок конкуренції за зв'язування з білками плазми крові.

*Літії.*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик підвищення рівня літію у плазмі крові, аж до токсичного через зниження виведення літію нирками. У разі неможливості уникнення одночасного застосування, даний показник необхідно контролювати на початку прийому, під час зміни дозування та після припинення застосування НПЗЗ.

*Метотрексат (при застосуванні у дозах, що перевищують 15 мг/тиждень).*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик гематологічної токсичності метотрексату у зв'язку зі зниженням його ниркового кліренсу на тлі терапії НПЗЗ. Між закінченням або початком лікування кетопрофеном і лікуванням метотрексатом має пройти не менше 12 годин.

*Тромболітичні засоби.*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами можливе підвищення ризику кровотеч.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС).*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами можливе підвищення ризику шлунково-кишкових кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

*Кортикостероїди.*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами підвищується ризик утворення шлунково-кишкових виразок або кровотечі.

При одночасному застосуванні кетопрофену з нижчевказаними засобами слід дотримуватися обережності.

*Діуретики.*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами підвищується ризик зниження ниркового кровотоку через пригнічення простагландинів, особливо у разі зневоднення. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується адекватна гідратація пацієнта і контроль функції нирок на початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II.*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами можливий розвиток гострої ниркової недостатності у пацієнтів групи ризику (літній вік, зневоднення, комбінована терапія

з сечогінними засобами, порушення ниркової функції) внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації (пригнічення функції судинорозширювальних простагландинів НПЗЗ).

*Метотрексат у низьких дозах ( $\leq 15$  мг/тиждень).*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик гематологічної токсичності метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату). У перші тижні одночасного застосування необхідно щотижня контролювати розгорнуту картину крові. При порушенні функції нирок, а також у пацієнтів літнього віку рекомендується ретельний контроль змін (навіть незначних) ниркової функції.

*Тенофовір.*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик ниркової токсичності.

*Нікорандил.*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик серйозних ускладнень, таких як шлунково-кишкові виразки, що супроводжуються перфораціями та кровотечами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Серцеві глікозиди.*

Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії кетопрофену та дигоксину. Проте, одночасне застосування цих засобів слід здійснювати з обережністю, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю, оскільки НПЗЗ можуть спричиняти порушення функції нирок і зменшити нирковий кліренс серцевих глікозидів.

*Пентоксифілін.*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном підвищується ризик кровотечі. У разі одночасного застосування цих засобів слід здійснювати моніторинг системи згортання крові.

Слід ретельно розглянути необхідність одночасного застосування кетопрофену з нижчевказаними засобами.

*Антигіпертензивні засоби (бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, діуретики).*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном можливе зниження ефективності цих засобів (у зв'язку з пригніченням синтезу простагландинів).

*Циклоспорин, такролімус.*

При одночасному застосуванні кетопрофену з такими засобами можливе підвищення ризику розвитку адитивного ефекту нефротоксичності, особливо у пацієнтів літнього віку.

*Пробенецид.*

При одночасному застосуванні з пробенецидом можливе значне зменшення кліренсу кетопрофену з плазми крові.

*Міфепристон.*

При одночасному застосуванні з НПЗЗ знижується дія міфепристону. НПЗЗ, у тому числі

кетопрофен, слід застосовувати через 8–12 днів після закінчення лікування міфепристоном.

*Пероральні антидіабетичні, антиепілептичні засоби (фенітоїн).*

При одночасному застосуванні з кетопрофеном посилюється дія цих засобів.

*Ризик виникнення гіперкаліємії.*

Деякі лікарські засоби, наприклад солі калію, діуретики, інгібітори ангіотензинконвертази, блокатори рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин, такролімус, триметоприм можуть спричинити гіперкаліємію.

Розвиток гіперкаліємії може залежати від наявності додаткових факторів. Ризик виникнення гіперкаліємії збільшується при одночасному застосуванні з кетопрофеном зазначених вище лікарських засобів.

*Ризик через застосування антиагрегантних лікарських засобів.*

Ряд лікарських засобів спричиняє взаємодію, зумовлену ефектом пригнічення агрегації тромбоцитів. Це ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні лікарські засоби, тиклопідин, клопідогрель, тирофібан, ептіфібатид, абциксимаб, ілопрост.

### **Особливості застосування.**

Побічні реакції кетопрофену можна мінімізувати за рахунок застосування його найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для купірування симптомів.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають засоби, що можуть збільшити ризик виникнення виразки або кровотечі, а саме – пероральні кортикостероїдні засоби, антикоагулянтні засоби (наприклад, варфарин), СІЗЗС або антиагрегантні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота, а також нікорандил (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2.

Про випадки шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразки або її перфорацію (іноді з летальним наслідком), повідомляли при застосуванні усіх НПЗЗ на різних етапах лікування незалежно від наявності симптомів-передвісників або наявності в анамнезі тяжких захворювань травного тракту.

Згідно з епідеміологічними даними, кетопрофен може бути пов'язаний з підвищеним ризиком тяжких побічних реакцій з боку травного тракту, порівнянно з деякими іншими НПЗЗ, особливо при прийомі високих доз (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі, утворення виразки або її перфорація підвищується зі збільшенням дози НПЗЗ, у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненої кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), а також у пацієнтів літнього віку. У цьому випадку лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози

кетопрофену. Для таких пацієнтів та пацієнтів, які застосовують ацетилсаліцилову кислоту у малих дозах або інші засоби, що збільшують ризик виникнення побічних реакцій з боку травного тракту, слід розглянути можливість комбінованої терапії з препаратами-протекторами, наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, особливо літнього віку, які мають в анамнезі побічні реакції з боку травного тракту, необхідно сповістити лікаря про всі незвичні симптоми, пов'язані з травною системою (зокрема, про шлунково-кишкові кровотечі), особливо на початкових етапах лікування.

У разі розвитку шлунково-кишкової кровотечі застосування лікарського засобу слід припинити. Кровотеча і перфорація можуть розвиватися раптово без попередніх симптомів.

Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій до НПЗЗ, зокрема шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травного тракту в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки існує ризик їх загострення (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час застосування НПЗЗ у дуже рідкісних випадках повідомляли про розвиток серйозних шкірних реакцій (деякі з летальним наслідком), у тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайелла (див. розділ «Побічні реакції»). Найбільший ризик їх виникнення спостерігається у пацієнтів на початку лікування. У більшості пацієнтів вони виникали протягом 1-го місяця терапії. При появі шкірних висипань, ознак ураження слизових оболонок або інших симптомів гіперчутливості слід припинити застосування лікарського засобу.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу припустити, що на тлі застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах і протягом тривалого часу) може підвищуватися ризик розвитку артеріальних тромбозів (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Даних для виключення такої небезпеки при застосуванні кетопрофену недостатньо.

На початку застосування лікарського засобу рекомендується здійснювати моніторинг функції нирок у пацієнтів літнього віку, із серцевою недостатністю, цирозом печінки, нефритом, хронічною нирковою недостатністю та у пацієнтів, які приймають діуретики. У таких пацієнтів при застосуванні кетопрофену можливе зниження ниркового кровотоку внаслідок пригнічення судиннорозширювального впливу ниркових простагландинів, що може призвести до декомпенсації функції нирок.

У пацієнтів, які застосовували НПЗЗ (окрім ацетилсаліцилової кислоти) для купірування післяопераційного болю після аорто-коронарного шунтування відзначається підвищений ризик артеріальних тромбозів.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості необхідний ретельний медичний нагляд, оскільки при лікуванні НПЗЗ спостерігалися затримка рідини в тканинах і утворення набряків.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або захворюваннями судин головного мозку застосовувати лікарський засіб слід тільки після ретельного обстеження. Перед початком тривалого застосування лікарського

засобу пацієнтам із факторами ризику при наявності гіперліпідемії, цукрового діабету або які палять, необхідно також проходити ретельне обстеження.

Кеторолак може замаскувати симптоми інфекційного захворювання, що може призвести до затримки початку відповідного лікування і тим самим ускладнити перебіг захворювання. Це спостерігалось при бактеріальній позагоспітальній пневмонії та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. У разі застосування лікарського засобу при підвищенні температури тіла або для полегшення болю при інфекції, рекомендується проводити моніторинг інфекційного захворювання. В умовах лікування поза медичним закладом пацієнт повинен звернутися до лікаря, якщо симптоми зберігаються або посилюються.

Застосування лікарського засобу слід припинити перед великими хірургічними втручаннями.

У пацієнтів із порушеннями з боку функціональних показників печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі необхідний періодичний моніторинг рівнів трансаміназ, особливо при довготривалому застосуванні лікарського засобу.

Застосування кетопрофену може знижувати жіночу фертильність, тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати жінкам, які планують вагітність. Жінкам, які мають проблеми із зачаттям або проходять обстеження на предмет безпліддя, слід розглянути можливість припинення застосування кетопрофену.

Пацієнти, які страждають на астму у поєднанні з хронічним ринітом, хронічним синуситом та/або поліпами носа, схильні до вищого ризику алергії на ацетилсаліцилову кислоту та/або НПЗЗ, ніж інші пацієнти. Застосування лікарського засобу може спричиняти напади астми або бронхоспазм, особливо у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту або НПЗЗ.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями гемостазу, гемофілією, захворюванням Віллебранда, тяжкою тромбоцитопенією, нирковою або печінковою недостатністю, а також особам, які приймають антикоагулянти (похідні кумарину і гепарину, головним чином низькомолекулярні гепарини).

Під час застосування лікарського засобу необхідний ретельний моніторинг діурезу і функції нирок у пацієнтів з порушеннями функції печінки, у пацієнтів, які отримують діуретики, при гіповолемії внаслідок великого хірургічного втручання, особливо у пацієнтів літнього віку.

Відносний ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі вищий у пацієнтів із низькою масою тіла. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки застосування лікарського засобу слід негайно припинити.

При тривалому застосуванні лікарського засобу слід контролювати кількість формених елементів крові, а також функцію печінки і нирок. При кліренсі креатиніну нижче 0,33 мл/с (20 мл/хв) слід відкоригувати дозу кетопрофену.

При тяжкому болю лікарський засіб можна одночасно застосовувати з морфіном при внутрішньовенному введенні.

Під час застосування кетопрофену можливий розвиток гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з діабетом, нирковою недостатністю та/або при супутній терапії засобами, що сприяють гіперкаліємії. У такому випадку слід здійснювати регулярний моніторинг рівня калію у плазмі крові.

*Застереження, пов'язані з допоміжними речовинами.*



Кожна ампула лікарського засобу містить 8 об.% етанолу, тобто 197,2 мг на дозу, що дорівнює 4 мл пива або 1,6 мл вина. Лікарський засіб може негативно впливати на осіб, які страждають на алкоголізм, тому його слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Вміст етанолу слід враховувати при застосуванні лікарського засобу у I та II триместрах вагітності, у період годування груддю, дітям та хворим із групи ризику, наприклад при захворюваннях печінки, а також хворим на епілепсію.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Лікарський засіб містить 800 мг пропіленгліколю в 1 ампулі (2 мл), що відповідає 400 мг/мл.

Лікарський засіб містить 40 мг бензилового спирту в 1 ампулі, що може спричиняти алергічні реакції. У великих кількостях також може накопичуватися в організмі та спричиняти розвиток побічних реакцій (метаболічний ацидоз).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Безпека застосування кетопрофену у період вагітності не визначена, тому застосування лікарського засобу у I-II триместрі вагітності можливе лише у разі крайньої необхідності тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Застосування лікарського засобу у III триместрі вагітності протипоказане.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток плода. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень застосування препаратів, що пригнічують синтез простагландинів, на ранніх термінах вагітності збільшує ризик викидня, виникнення у плода вади серця та незрощення передньої черевної стінки. Так абсолютний ризик розвитку аномалій серцево-судинної системи збільшувався з <1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що небезпека виникнення таких явищ підвищується зі збільшенням дози та тривалості терапії. Застосування інгібіторів синтезу простагландинів у тварин спричиняло збільшення пре- та постімплантаційних втрат і підвищення ембріофетальної летальності. Крім того, у тварин, яким застосовували інгібітори синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота виникнення пороків розвитку плода, у тому числі аномалій серцево-судинної системи.

Застосування кетопрофену з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування.

Застосування лікарського засобу у I-II триместрі вагітності можливе лише у разі крайньої необхідності. У разі застосування кетопрофену жінці, яка планує вагітність, або під час I та II триместрів вагітності слід дотримуватися мінімально можливої дози і тривалості терапії.

Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути у разі впливу кетопрофену протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час III триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландину можливий такий вплив на плід:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки і легенева гіпертензія);
- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з проявом олігогідрамніону (див. вище);

на вагітну і плід наприкінці вагітності:

- можливе збільшення тривалості кровотеч, зниження здатності до агрегації тромбоцитів, навіть при застосуванні дуже низьких доз;
- пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до збільшення тривалості пологів.

Застосування лікарського засобу у III триместрі вагітності протипоказане.

#### Період годування груддю.

Дані щодо екскреції кетопрофену у грудне молоко відсутні. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати у період годування груддю, оскільки безпека кетопрофену під час лактації не доведена.

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

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

#### **Спосіб застосування та дози.**

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Дозування слід підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта та його реакції на лікування.

#### Внутрішньом'язове введення.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 100 мг (1 ампула) 1-2 рази на добу. Максимальна добова доза не має перевищувати 200 мг.

У разі необхідності внутрішньом'язове введення можна доповнити застосуванням пероральних або ректальних форм кетопрофену.

#### Внутрішньовенне введення.

Лікарський засіб слід вводити у вигляді інфузії лише в умовах стаціонару. Інфузію здійснювати протягом 0,5-1 години, курс лікування при внутрішньовенному введенні – не більше 48 годин. Максимальна добова доза – 200 мг.

*Преривчаста внутрішньовенна інфузія:* 100–200 мг кетопрофену слід розчинити у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводити протягом 0,5–1 години. Максимальна добова доза – 200 мг.

*Безперервна внутрішньовенна інфузія:* 100–200 мг кетопрофену розчинити у 500 мл розчину для інфузій (0,9 % розчин натрію хлориду, розчин Рінгера з лактатом, розчин глюкози) і вводити протягом 8 годин. Максимальна добова доза – 200 мг.

*Застереження:* флакони з розчином для інфузії слід обгортати темним папером або алюмінієвою фольгою, оскільки кетопрофен чутливий до впливу світла.

Трамадол та кетопрофен слід вводити окремо, оскільки при їх змішуванні може утворюватися осад.

Тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості та перебігу захворювання, однак побічні реакції кетопрофену можуть бути мінімізовані при застосуванні найменшої ефективної дози впродовж якомога коротшого часу (див. розділ «Особливості застосування»).

Для запобігання негативній дії кетопрофену на слизові оболонки органів травного тракту можна одночасно приймати антацидні засоби.

#### Одночасне застосування з іншими засобами.

Кетопрофен можна застосовувати разом з анальгетиками центральної дії; його можна змішувати з морфіном в одному флаконі: 10–20 мг морфіну і 100–200 мг кетопрофену розчинити у 500 мл розчину для інфузій (0,9 % розчин натрію хлориду або розчин Рінгера з лактатом). Максимальна добова доза – 200 мг.

#### Особливі категорії пацієнтів.

##### *Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку зростає ризик виникнення побічних реакцій кетопрофену. Після 4 тижнів від початку лікування слід здійснювати моніторинг стану пацієнта щодо проявів шлунково-кишкових кровотеч. Застосування лікарського засобу рекомендується розпочинати з найменшої дози з метою утримання пацієнтів на найнижчій ефективній дозі.

##### *Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Пацієнтам із помірним порушенням функції нирок з кліренсом креатиніну менше 0,33 мл/с (20 мл/хв) дозу кетопрофену слід зменшити. Застосування кетопрофену протипоказано пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок.

##### *Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Пацієнтам із хронічними захворюваннями печінки та зниженим рівнем альбуміну в плазмі крові дозу кетопрофену слід зменшити. Застосування кетопрофену протипоказано пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки.

##### *Діти.*

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 18 років.

## ***Передозування.***

Симптоми: головний біль, сонливість, нудота, блювання, епігастральний біль, криваве блювання, діарея, випорожнення чорного кольору, порушення свідомості, пригнічення дихання, ядуха, судоми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, зниження функції нирок і ниркова недостатність, шлунково-кишкові кровотечі.

## Лікування.

У разі передозування слід негайно провести лікування в умовах стаціонару: промивання шлунка і застосування активованого вугілля. Подальша терапія – симптоматична. Антагоністи  $H_2$ -рецепторів, інгібітори протонної помпи і простагландини полегшують небезпечні ефекти кетопрофену щодо травного тракту. Специфічний антидот відсутній.

## ***Побічні реакції.***

Побічні реакції кетопрофену класифікуються наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Побічні реакції зазвичай транзиторні. Найчастіше виникають розлади з боку травного тракту.

### *З боку системи крові та лімфатичної системи:*

нечасто – геморагічна анемія, гемоліз, пурпура, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія; невідомо – гемолітична анемія.

Високі дози кетопрофену можуть інгібувати агрегацію тромбоцитів, пролонгуючи тим самим час кровотечі, і спричинити носову кровотечу та утворення гематом.

### *З боку імунної системи:*

рідко – загострення бронхіальної астми; невідомо – бронхоспазм або задишка (особливо у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗЗ), ангіоневротичний набряк і анафілаксія, анафілактичні реакції, включаючи шок.

*З боку метаболізму та харчування:* невідомо – гіпонатріємія, гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *З боку психіки:*

часто – депресія, нервозність, жахливі сновидіння, сонливість; рідко – делірій з візуальними і слуховими галюцинаціями, дезорієнтація, порушення мовлення, зміна настрою.

### *З боку нервової системи:*

нечасто – головний біль, астенія, дискомфорт, підвищена втомлюваність, слабкість, сонливість; рідко – парестезії; невідомо – асептичний менінгіт, судоми, запаморочення; були окремі повідомлення про випадки псевдопухлини головного мозку.

### *З боку органів зору:*

часто – порушення зору (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – розмитий зір, кон'юнктивіт.

### *З боку органів слуху:*

часто – шум у вухах.

### *З боку серцево-судинної системи:*

часто – набряки; нечасто – серцева недостатність, артеріальна гіпертензія; невідомо – васкуліт (включаючи лейкоцитопластичний васкуліт).

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані підтверджують, що із застосуванням деяких НПЗЗ (особливо при високих дозах і тривалому застосуванні) може бути пов'язане незначне підвищення ризику артеріальних тромботичних явищ (наприклад, інфаркт міокарда та інсульт). Для того, щоб виключити такий ризик у разі застосування кетопрофену, даних недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

нечасто – кровохаркання, задишка, фарингіт, риніт, бронхоспазм (особливо у пацієнтів із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти або до інших НПЗЗ), набряк гортані (ознаки анафілактичної реакції); рідко – напади бронхіальної астми.

### *З боку травного тракту:*

дуже часто – диспепсія; часто – нудота, абдомінальний біль, діарея, запор, метеоризм, анорексія, блювання, стоматит, гастрити;

невідомо – коліт, перфорація кишечника (як ускладнення дивертикули), мелена, гематемезис, стоматит, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, загострення виразкового коліту або хвороби Крона, ентеропатія з перфорацією, стеноз, панкреатит. Можуть виникати пептичні виразки, перфорація або шлунково-кишкові кровотечі. Ентеропатія може супроводжуватися слабкою кровотечею із втратою білка. Спостерігалися відчуття дискомфорту у шлунково-кишковому тракті, біль у шлунку, в рідкісних випадках – коліт.

Були повідомлення про випадок перфорації прямої кишки у жінки літнього віку.

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

### *З боку гепатобіліарної системи:*

невідомо – тяжкі порушення функції печінки, що супроводжуються жовтяницею і гепатитом.

### *З боку шкіри та підшкірних тканин:*

часто – шкірні висипи, свербіж; нечасто – алопеція, екзема, пурпуроподібні висипи, підвищене потовиділення, кропив'янка, загострення хронічної кропив'янки, ексфолюативний дерматит; рідко – фоточутливість, фотодерматит; невідомо – бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований

екзантематозний пустульоз.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

невідомо – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, гострий пієлонефрит, органічні ураження нирок, гострий тубулярний некроз, гострий папілярний некроз; затримка рідини/натрію, гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*З боку репродуктивної системи:*

нечасто – менометрорагія.

*Лабораторні показники:*

дуже часто – відхилення від норми рівнів печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), підвищення рівня білірубіну у плазмі крові.

*З боку організму в цілому та реакції у місці введення:*

нечасто – відчуття печіння та/або біль у місці введення, набряк; невідомо – реакція у місці введення, відома як синдром Ніколау.

Кетопрофен знижує агрегацію тромбоцитів, пролонгуючи тим самим час кровотечі.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не слід змішувати в одному флаконі трамадол і кетопрофен через утворення осаду.

**Упаковка.**

2 мл розчину в скляній ампулі; 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; 1 або 2 контурні чарункові упаковки в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія/

S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/

Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov, Romania.

**Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE LLC, Ukraine.