**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# РОТАЛФЕН

# (ROTALFEN)

***Склад:***

*діюча речовина:* декскетопрофен;

1 ампула (2 мл) містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг;

*допоміжні речовини:* етанол 96%, натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Декскетопрофен. Код АТХ М01А Е17.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Декскетопрофену трометамол – трометамінова сіль (S)-( )-2-(3-бензоїлфеніл) пропіонової кислоти, що чинить аналгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію і належить до класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Механізм дії.

Механізм дії НПЗЗ базується на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення активності циклооксигенази. Зокрема гальмується перетворення арахідонової кислоти у циклічні ендопероксиди $PGG_2$ та $PGH_2$, з яких утворюються простагландини $PGE_1$, $PGE_2$, $PGF_2a$, $PGD_2$, а також простациклін $PGI_2$ та тромбоксани $TxA_2$ і $TxB_2$. Крім цього, пригнічення синтезу простагландинів може впливати на інші медіатори запалення, такі як кініни,

що може також опосередковано впливати на основну дію декскетопрофену.

Фармакодинаміка.

Була виявлена пригнічувальна дія декскетопрофену на активність циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2 у лабораторних тварин та у людей.

Клінічна ефективність та безпека.

Клінічні дослідження при різних видах болю продемонстрували, що декскетопрофен має виражену аналгетичну дію. Його знеболювальна дія при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні пацієнтам із болем середньої та сильної інтенсивності була вивчена при різних видах болю при хірургічних втручаннях (ортопедичні та гінекологічні операції, операції на черевній порожнині), а також при болю в опорно-руховому апараті (гострий біль у попереку) та ниркових коліках. Під час проведених досліджень аналгетичний ефект декскетопрофену швидко розпочинався та досягав максимуму протягом перших 45 хвилин. Тривалість знеболювальної дії після застосування 50 мг декскетопрофену, як правило, становить 8 годин. Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування декскетопрофену дозволяє значно скоротити дозу опіатів при їх одночасному застосуванні з метою купірування післяопераційного болю. Якщо пацієнтам, яким застосовували з метою купірування післяопераційного болю морфій за допомогою приладу для знеболювання, що контролюється пацієнтам, застосовували і декскетопрофен, то їм було потрібно значно менше морфію (на 30–45 %), ніж пацієнтам, які отримували плацебо.

*Фармакокінетика.*

Після внутрішньом'язового введення декскетопрофену його максимальна концентрація ($C_{max}$) досягається приблизно через 20 хвилин (10–45 хвилин). Доведено, що при одноразовому внутрішньом'язовому або внутрішньовенному введенні 25–50 мг площа під кривою «концентрація – час» (AUC) пропорційна до дози. Фармакокінетичні дослідження багаторазового застосування довели, що AUC та $C_{max}$ (середнє максимальне значення) після останнього внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення не відрізняються від показників після одноразового застосування, що свідчить про відсутність кумуляції декскетопрофену.

Розподіл.

Аналогічно до інших лікарських засобів із високим ступенем зв'язування з білками плазми крові (99 %), об'єм розподілу декскетопрофену становить у середньому 0,25 л/кг. Період напіврозподілу становить приблизно 0,35 години. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 1–2,7 години.

Метаболізм та виведення.

Метаболізм декскетопрофену в основному відбувається шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою та наступним виведенням нирками. Після введення декскетопрофену у сечі виявляється тільки оптичний ізомер S-( ), що свідчить про відсутність трансформації препарату в оптичний ізомер R-(-) у людей.

Пацієнти літнього віку.

Після введення одноразових та багаторазових доз ступінь впливу декскетопрофену на здорових

добровольцях літнього віку (від 65 років), які приймали участь у дослідженні, була значно вищою (до 55 %), ніж на молодих добровольцях, однак статистично значущої різниці у максимальній концентрації та часі її досягнення не спостерігалося. Середній $T_{1/2}$ збільшувався (до 48 %), а визначений сумарний кліренс скорочувався.

*Доклінічні дані з безпеки.*

Стандартні доклінічні дослідження – дослідження фармакологічної безпеки, генотоксичності та імунофармакології – не виявили особливої небезпеки для людини. Дослідження хронічної токсичності на тваринах дало змогу виявити максимальну дозу декскетопрофену, що не спричиняє побічних реакцій, яка є в 2 рази вищою від дози, рекомендованої для людини. При введенні більш високих доз мавпам основною побічною реакцією була кров у випорожненнях, зниження приросту маси тіла, а при найбільш високій дозі – патології з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді ерозій. Ці реакції проявлялися при дозах, при яких експозиція декскетопрофену була в 14–18 раз вищою, ніж при максимальній дозі, рекомендованій людині. Досліджень канцерогенного впливу на тваринах не проводили.

Як і всі НПЗЗ, декскетопрофен здатен призвести до загибелі ембріона або плода у тварин за рахунок безпосереднього впливу на його розвиток, або опосередковано – за рахунок шкідливого впливу на шлунково-кишковий тракт організму матері.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування декскетопрофену недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку.

***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до декскетопрофену, до будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин лікарського засобу.
- Напади бронхіальної астми, бронхоспазму, гострий риніт, носові поліпи, кропив’янка або ангіоневротичний набряк, пов’язані з попереднім застосуванням речовин аналогічної дії, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ.
- Фотоалергічні або фототоксичні реакції, пов’язані з попереднім застосуванням кетопрофену або інших фібратів.
- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорації в анамнезі, пов’язані з попереднім застосуванням НПЗЗ.
- Пептична виразка в активній фазі/шлунково-кишкова кровотеча, або наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі, виразок або перфорацій.
- Хронічна диспепсія.
- Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт.
- Шлунково-кишкова кровотеча, інші кровотечі в активній фазі або підвищена

кровоточивість.
- Геморагічний діатез та інші порушення згортання крові.
- Тяжка серцева недостатність.
- Порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну

≤ 59 мл/хв).

- Порушення функції печінки тяжкого ступеня (10–15 балів за шкалою Чайлда–П'ю).
- Виражена дегідратація (внаслідок блювання, діареї або недостатнього прийому рідини).
- III триместр вагітності.
- Період годування груддю.
- Нейроаксіальне (інтратекальне або епідуральне) введення лікарського засобу (через вміст етанолу).

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

Одночасне застосування декскетопрофену з такими засобами не рекомендується.

- *Інші НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), у тому числі саліцилати у високих дозах (≥ 3 г/добу)*: при одночасному застосуванні декскетопрофену з цими засобами підвищується ризик виникнення виразки у травному тракті та шлунково-кишкової кровотечі внаслідок їх взаємно посилюючої дії.

· *Антикоагулянти:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном посилюється дія антикоагулянтів, наприклад, варфарину (внаслідок високого ступеня зв'язування декскетопрофену з білками плазми крові, а також пригнічення функції тромбоцитів і пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки). У разі необхідності одночасного застосування цих засобів необхідний ретельний контроль лікаря і моніторинг відповідних лабораторних показників.

- *Гепарини:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з цими засобами підвищується ризик виникнення кровотеч (внаслідок пригнічення декскетопрофеном функції тромбоцитів та пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки). У разі необхідності одночасного застосування цих засобів необхідний ретельний контроль лікаря та моніторинг відповідних лабораторних показників.
- *Кортикостероїдні засоби:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з цими засобами підвищується ризик виникнення виразки у травному тракті або шлунково-кишкової кровотечі.
- *Літій*: при одночасному застосуванні з НПЗЗ (були повідомлення для кількох НПЗЗ) підвищується рівень літію у плазмі крові, що може призвести до інтоксикації (понижується виведення літію нирками). На початку лікування декскетопрофеном, при корекції дози або припинення його застосування слід проконтролювати рівень літію у плазмі крові.
- *Метотрексат у високих дозах (не менше 15 мг на тиждень):* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном зменшується нирковий кліренс метотрексату та у цілому посилюється його негативний вплив на систему крові.
- *Похідні гідантоїну та сульфонаміди:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном посилюється токсичність цих засобів.

Одночасне застосування декскетопрофену з такими засобами слід здійснювати з обережністю.

- *Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антибактеріальні аміноглікозиди та антагоністи рецепторів ангіотензину II:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном послаблюється дія діуретичних засобів та інших антигіпертензивних засобів. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, при зневодненні або в осіб літнього віку) застосування засобів, що пригнічують циклооксигеназу (у тому числі декскетопрофен), одночасно з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II або антибактеріальними аміноглікозидами може погіршити функцію нирок, що, як правило, є оборотним процесом. У разі одночасного застосування цих засобів слід переконатися у відсутності зневоднення у пацієнта, а на початку лікування необхідно контролювати функцію нирок.
- *Метотрексат у низьких дозах (менше 15 мг на тиждень):* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном зменшується нирковий кліренс метотрексату та у цілому посилюється його негативний вплив на систему крові. У перші тижні одночасного застосування цих засобів слід щотижня проводити аналіз крові. Пацієнтам з навіть незначним порушенням функції нирок, а також пацієнтам літнього віку необхідний ретельний контроль лікаря.
- *Пентоксифілін:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з пентоксифіліном існує ризик кровотечі. У разі одночасного застосування цих засобів слід посилити контроль і частіше перевіряти показник часу кровотечі.
- *Зидовудин:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з зидовудином існує ризик збільшення токсичного впливу на еритроцити за рахунок впливу на ретикулоцити, що після 1-го тижня застосування НПЗЗ призводить до тяжкої анемії. У разі одночасного застсоування цих засобів протягом 1–2 тижнів слід зробити аналіз крові та перевірити вміст ретикулоцитів.
- *Препарати сульфонілсечовини:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном посилюється гіпоглікемічна дія цих засобів за рахунок заміщення препаратів сульфонілсечовини у сполуках з білками плазми крові.

<u>При одночасному застосуванні декскетопрофену з такими засобами слід врахувати можливі взаємодії.</u>

- *Бета-блокатори:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном можливе послаблення антигіпертензивної дії бета-блокаторів (за рахунок пригнічення синтезу простагландинів).
- *Циклоспорин, такролімус:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном можливе посилення нефротоксичності цих засобів (за рахунок впливу декскетопрофену на ниркові простагландини). У разі одночасного застосування цих засобів слід контролювати функцію нирок.
- *Тромболітичні засоби:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з цими засобами підвищується ризик кровотечі.
- *Антиагрегантні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС):* при одночасному застосуванні декскетопрофену з цими засобами підвищується ризик шлунково-кишкової кровотечі.
- *Пробенецид:* при одночасному застосуванні з пробенецидом можливе підвищення рівня декскетопрофену у плазмі крові, що, вірогідно, зумовлено пригніченням його ниркової канальцевої секреції та кон’югації з глюкуроновою кислотою. У разі одночасного застосування цих засобів слід провести коригування дозу декскетопрофену.
- *Серцеві глікозиди:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном можливе підвищення рівня глікозидів у плазмі крові.
- *Міфепристон:* теоретично існує ризик зміни ефективності міфепристону під впливом інгібіторів простагландинсинтетази. Обмежені дані дають змогу припустити, що

одночасне застосування НПЗЗ в один день із простагландином не здійснює небажаного впливу на ефективність міфепристону або простагландину щодо дозрівання шийки матки або її скорочуваності, а також не знижує клінічну ефективність засобів для медикаментозного переривання вагітності.

- *Антибіотики хінолінового ряду:* результати досліджень на тваринах показали, що при одночасному застосуванні похідних хінолону у високих дозах із НПЗЗ підвищується ризик розвитку судом.
- *Тенофовір:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном можливе підвищення рівня азоту сечовини та креатиніну у плазмі крові. У разі одночасного застосування цих засобів слід проводити контроль функції нирок.
- *Деферасирокс:* при одночасному застосуванні декскетопрофену з деферасироксом можливе підвищення ризику токсичного впливу на травний тракт. У разі одночасного застосування цих засобів необхідний ретельний нагляд за пацієнтом.
- *Пеметрексед:* при одночасному застосуванні з декскетопрофеном можливе зниження виведення пеметрекседу. У разі одночасного застосування цих засобів (особливо при прийомі декскетопрофену у високих дозах) слід проявляти особливу обережність. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв) слід уникати одночасного застосування пеметрекседу з декскетопрофеном протягом 2 днів до і 2 днів після прийому пеметрекседу.

***Особливості застосування.***

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергічними станами в анамнезі.

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

Побічні реакції лікарського засобу можна мінімізувати за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану.

*Безпека з боку травного тракту.*

Шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразки або її перфорація, у деяких випадках із летальним наслідком, спостерігалося для усіх НПЗЗ на різних етапах лікування незалежно від наявності симптомів-передвісників або наявності в анамнезі серйозної патології з боку травного тракту.

У разі розвитку шлунково-кишкової кровотечі або виразки застосування лікарського засобу слід припинити.

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, а також у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів літнього віку підвищена частота побічних реакцій НПЗЗ, особливо виникнення шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, іноді з летальним наслідком. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати з найменшої можливої дози лікарського засобу.

Перед початком застосування декскетопрофену (як і у разі застосування усіх НПЗЗ) пацієнтам, які мають в анамнезі езофагіт, гастрит та/або виразкову хворобу, слід упевнитися, що ці

захворювання знаходяться у фазі ремісії.

Під час застосування лікарського засобу пацієнтам із наявними симптомами патології травного тракту та із захворюваннями травного тракту в анамнезі слід контролювати стан травного тракту на предмет виникнення можливих порушень, особливо це стосується шлунково-кишкової кровотечі.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травного тракту в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки існує ризик їх загострення. Застосування НПЗЗ може призводити до рецидивів неспецифічного виразкового коліту, а також хвороби Крона у пацієнтів, які знаходяться у фазі ремісії. 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.

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

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують 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.

*Безпека з боку нирок.*

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок, оскільки на тлі застосування НПЗЗ можливе погіршення функції нирок, затримка рідини в організмі і набряки. Через підвищений ризик нефротоксичності лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають діуретики, а також тим пацієнтам, у яких можливий розвиток гіповолемії.

Під час застосування лікарського засобу пацієнт повинен отримувати достатню кількість рідини, щоб уникнути зневоднення, яке може призвести до посилення токсичної дії на нирки.

Як і всі НПЗЗ, декскетопрофен може підвищувати концентрацію азоту сечовини і креатиніну у плазмі крові. Подібно до інших інгібіторів синтезу простагландинів, його застосування може супроводжуватися побічними реакціями з боку нирок, що призводить до гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, папілярного некрозу, нефротичного синдрому і гострої ниркової недостатності. Найбільше порушень функції нирок виникає у пацієнтів літнього віку.

*Безпека з боку печінки.*

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки. Як і інші НПЗЗ, декскетопрофен може спричиняти тимчасове і незначне підвищення значень деяких печінкових показників, а також виражене підвищення активності АСТ і АЛТ. При відповідному підвищенні зазначених показників застосування лікарського засобу слід припинити.

Найбільше порушень функції печінки виникає у пацієнтів літнього віку.

*Безпека з боку серцево-судинної системи і мозкового кровообігу.*

Під час застосування лікарського засобу пацієнти з артеріальною гіпертензією і/або серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря.

Лікарський засіб слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями серця в анамнезі, зокрема з попередніми епізодами серцевої недостатності (на тлі застосування препарату підвищується ризик розвитку серцевої недостатності), оскільки при лікуванні НПЗЗ спостерігалися затримка рідини у тканинах і утворення набряків. Клінічні дослідження і епідеміологічні дані дають змогу припустити, що на тлі застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах і протягом тривалого часу) може трохи підвищуватися ризик розвитку артеріальних тромбозів (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Даних для виключення такої небезпеки при застосуванні декскетопрофену недостатньо.

Лікарський засіб можна застосовувати тільки після ретельної оцінки стану пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій і/або судин головного мозку. Настільки ж ретельну оцінку стану слід проводити перед початком тривалого застосування лікарського засобу пацієнтам з факторами ризику розвитку серцево-судинного захворювання (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння).

Неселективні НПЗЗ здатні зменшувати агрегацію тромбоцитів та збільшувати час кровотечі за рахунок пригнічення синтезу простагландинів. Одночасне застосування декскетопрофену та низькомолекулярного гепарину у профілактичних дозах у післяопераційний період вивчали у клінічних дослідженнях і впливу на показники коагуляції не було виявлено.

Однак під час застосування лікарського засобу пацієнтам, які приймають засоби, що впливають на гемостаз, наприклад, варфарин, інші кумаринові препарати або гепарини, слід перебувати під ретельним наглядом лікаря. Найбільше порушень функції серцево-судинної системи виникає у пацієнтів літнього віку.

*Шкірні реакції.*

На тлі застосування НПЗЗ були повідомлення про дуже рідкісні випадки розвитку серйозних шкірних реакцій (деякі - з летальним наслідком), у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Вірогідно, найбільший ризик їх виникнення спостерігається у пацієнтів на початку лікування, у більшості пацієнтів вони виникали протягом першого місяця терапії. При появі шкірних висипань, ознак ураження слизових оболонок або інших симптомів гіперчутливості слід припинити застосування лікарського засобу.

*Маскування симптомів основних інфекцій.*

Декскетопрофен 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.

*Інша інформація.*

Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам зі спадковим

порушенням метаболізму порфірину (наприклад, при гострій переміжній порфірії), дегідратацією, безпосередньо після великих хірургічних втручань.

У разі тривалого застосування лікарського засобу слід регулярно контролювати функцію печінки та нирок.

Під час застосування декскетопрофену у дуже рідкісних випадках спостерігалися тяжкі гострі реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичний шок). При перших ознаках розвитку тяжких реакцій гіперчутливості застосування лікарського засобу слід припинити. Залежно від симптомів, будь-яке необхідне в таких випадках лікування повинно проводитися під наглядом лікаря.

Пацієнти, які страждають на астму у поєднанні з хронічним ринітом, хронічним синуситом і/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.

Можливий розвиток тяжких інфекційних ускладнень з боку шкіри і м’яких тканин на тлі вітряної віспи. Дотепер даних, що дають змогу виключити роль НПЗЗ у посиленні цього інфекційного процесу, отримано не було. Тому при вітряній віспі застосування лікарського засобу не рекомендується.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням кровотворення, системним червоним вовчаком та змішаними захворюваннями сполучної тканини.

Кожна ампула лікарського засобу містить 12,35 об.% етанолу, тобто до 200 мг у перерахуванні на одну дозу, що дорівнює 5 мл пива або 2,08 мл вина у перерахуванні на дозу. Лікарський засіб може негативно впливати на осіб, які страждають на алкоголізм. Вміст етанолу слід враховувати при застосуванні лікарського засобу у I та II триместрах вагітності, жінкам, які годують груддю, дітям та хворим із групи ризику, наприклад при захворюваннях печінки, а також хворим на епілепсію.

Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тому практично не містить вільного натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати у III триместрі вагітності та у період годування груддю.

Вагітність.

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 декскетопрофену 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 вад розвитку плода, у тому числі аномалій серцево-судинної системи. Тим не менше, дослідження декскетопрофену трометамолу на тваринах не виявили токсичності по відношенню до репродуктивних органів.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування декскетопрофену може спричинити олігогідрамніоз внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування.

У I та II триместрах вагітності застосування лікарського засобу можливе тільки при крайній необхідності.

При застосуванні лікарського засобу жінкам, які планують вагітність, або у I та II триместрах вагітності слід застосовувати найменшу можливу ефективну дозу протягом якомога коротшого терміну лікування.

Допологовий моніторинг олігогідрамніозу слід розглянути після впливу декскетопрофену протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніоз.

Під час III триместру вагітності  усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють:

ризики для плода:

- кардіопульмональний токсичний синдром (із закупоренням артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з розвитком маловоддя (див. вище);

для матері та дитини наприкінці вагітності:

· подовження часу кровотечі (ефект пригнічення агрегації тромбоцитів), що можливе навіть за умови застосування низьких доз;

· затримка скорочення матки з відповідною затримкою пологів та затяжними пологами.

Період годування груддю.

Даних щодо проникнення декскетопрофену у грудне молоко немає. Застосування лікарського засобу протипоказане у період годування груддю.

Фертильність.

Як і всі інші НПЗЗ, декскетопрофен може знижувати жіночу фертильність, тому його не рекомендується застосовувати жінкам, які планують вагітність. Жінкам, які мають проблеми із зачаттям або проходять обстеження на предмет безпліддя, слід розглянути можливість припинення застосування лікарського засобу.

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

Під час застосування декскетопрофену можливе виникнення запаморочення, порушення зору або сонливості. У таких випадках можливе погіршення здатності до керування

автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Дозування.

*Дорослі.*

Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8–12 годин.

У разі необхідності повторну дозу вводити через 6 годин.

Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг.

Лікарський засіб призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб).

Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування аналгетиків, якщо це можливо.

Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану.

При післяопераційних болях середнього або сильного ступеня тяжкості лікарський засіб можна застосовувати за показаннями у тих же самих рекомендованих дозах у комбінації з опіоїдними аналгетиками.

*Пацієнти літнього віку.*

Таким пацієнтам коригування дози зазвичай не потрібне. Однак через фізіологічне зниження функції нирок рекомендується нижча доза декскетопрофену, а саме – максимальна добова доза становить 50 мг при легкому порушенні функції нирок.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.*

Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 60–89 мл/хв) максимальну добову дозу слід зменшити до 50 мг. Пацієнтам з порушенням функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <59 мл/хв) застосування лікарського засобу протипоказане.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.*

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (5–9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) слід зменшити максимальну добову дозу до 50 мг та ретельно контролювати функцію печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (10–15 балів за шкалою Чайлда–П'ю) застосування лікарського засобу протипоказане.

Спосіб застосування.

*Внутрішньом'язове введення.*

Вміст однієї ампули (2 мл розчину для ін'єкцій) слід повільно вводити глибоко у м'язи.

*Внутрішньовенна інфузія.*

Вміст ампули (2 мл розчину для ін’єкцій) розвести у 30–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, розчині глюкози або розчині Рінгера-лактату.

Розчин для інфузій слід готувати в асептичних умовах, не допускаючи впливу природного денного світла. Приготовлений розчин має бути прозорим.

Інфузію слід проводити внутрішньовенно повільно протягом 10–30 хвилин.

Не допускати впливу природного денного світла на приготовлений розчин.

Лікарський засіб розведений у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у розчині глюкози можна змішувати з допаміном, гепарином, гідроксизином, лідокаїном, морфіном, петидином та теофіліном.

Лікарський засіб не можна змішувати у розчині для інфузій з прометазином та пентазоцином.

*Внутрішньовенна ін’єкція (болюсне введення).*

Вміст ампули (2 мл розчину для ін’єкцій) вводити внутрішньовенно повільно протягом не менше 15 секунд.

Лікарський засіб можна змішувати у малих об’ємах (наприклад, у шприці) з розчинами для ін’єкцій гепарину, лідокаїну, морфіну та теофіліну.

Лікарський засіб не можна змішувати у малих об’ємах (наприклад, у шприці) з розчинами допаміну, прометазину пентазоцину, петидину та гідроксизину тому, що утворюється білий осад.

Лікарський засіб можна змішувати тільки з лікарськими засобами, що вказані вище.

При внутрішньом’язовому або внутрішньовенному болюсному застосуванні лікарський засіб слід негайно ввести після того, як він був набраний з ампули. Розчин для внутрішньовенної інфузії слід застосовувати одразу після його приготування.

При зберіганні розведених розчинів лікарського засобу у поліетиленових пакетах або у прилаштованих для введення виробах з етилвінілацетату, пропіонату целюлози, поліетилену низької щільності та полівінілхлориду змін вмісту діючої речовини внаслідок сорбції не спостерігалося.

Лікарський засіб призначений для одноразового застосування, тому залишки готового розчину слід утилізувати.

Перед введенням лікарського засобу необхідно візуально перевірити, що розчин прозорий та безбарвний. Розчин, що містить тверді частки, застосовувати не можна.

*Діти.*

Лікарський засіб не слід застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років) через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

### *Передозування.*

Симптоматика передозування невідома. Аналогічні засоби спричиняють порушення з боку травного тракту (блювання, анорексія, біль у животі) та нервової системи (сонливість, запаморочення, дезорієнтація, головний біль).

При випадковому передозуванні слід негайно розпочати симптоматичне лікування відповідно до стану пацієнта. Декскетопрофен видаляється з організму за допомогою діалізу.

### *Побічні реакції.*

Нижче зазначені розподілені за органами та системами органів і частотою виникнення побічні реакції, зв'язок яких із декскетопрофеном, за даними наявних клінічних досліджень, визнаний як мінімум можливим, а також побічні реакції, повідомлення про які були отримані у постмаркетинговий період. Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: часто (≥ 1/100 < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 < 1/100); рідко (≥ 1/10000 < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

*З боку крові/лімфатичної системи:*

нечасто – анемія; дуже рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:*

рідко – набряк гортані; дуже рідко – анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок.

*З боку харчування та обміну речовин:*

рідко – гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпертригліцеридемія, анорексія, відсутність апетиту.

*З боку психіки:*

нечасто – безсоння, занепокоєність.

*З боку нервової системи:*

нечасто – головний біль, запаморочення, сонливість; рідко – парестезії, непритомність.

*З боку органів зору:*

нечасто – нечіткість зору.

*З боку органів слуху:*

нечасто – вертиго; рідко – дзвін у вухах.

*З боку серця:*

нечасто – пальпітація; рідко – екстрасистолія, тахікардія.

*З боку судинної системи:*

нечасто – артеріальна гіпотензія, припливи; рідко – артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт поверхневих вен.

*З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння:*

рідко – брадипное; дуже рідко – бронхоспазм, задишка.

*З боку травного тракту:*

часто – нудота, блювання; нечасто – біль у животі, диспепсія, діарея, запор, блювання з домішками крові, сухість у роті; рідко – виразкова хвороба, кровотеча або перфорація; дуже рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:*

рідко – гепатоцелюлярна патологія.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

нечасто – дерматити, свербіж, висипання, підвищене потовиділення; рідко – кропив'янка, вугри; дуже рідко – синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, фотосенсибілізація.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:*

рідко – ригідність м'язів, скутість у суглобах, м'язові судоми, біль у спині.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

рідко – гостра ниркова недостатність, поліурія, нирковий біль, кетонурія, протеїнурія; дуже рідко – нефрит, нефротичний синдром.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

рідко – менструальні порушення, порушення функції передміхурової залози.

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

часто – біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у тому числі запалення, гематома, кровотеча; нечасто – пропасниця, підвищена втомлюваність, болі, озноб, астенія, нездужання; рідко – тремтіння, периферичні набряки.

*Дослідження:*

рідко – відхилення у печінкових пробах.

Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше.

Можливий розвиток виразкової хвороби, перфорації або шлунково-кишкової кровотечі, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку.

За наявними даними, на тлі застосування декскетопрофену може виникати нудота, блювання,

діарея, метеоризм, запор, диспептичні явища, біль у животі, мелена, блювання з домішками крові, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороба Крона. Рідше спостерігається гастрит.

Також відзначалися набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність, що можуть бути спричинені застосуванням НПЗЗ.

Як і у випадку застосування інших НПЗЗ, можливі такі побічні реакції: асептичний менінгіт, що загалом виникає у пацієнтів на системний червоний вовчак або на змішані захворювання сполучної тканини, та реакції з боку крові (пурпура, апластична та гемолітична анемія, рідко – агранулоцитоз та гіпоплазія кісткового мозку). Можливі бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко).

Відповідно до результатів клінічних досліджень та епідеміологічних даних, застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може супроводжуватися деяким збільшенням ризику розвитку патології, спричиненої тромбозом артерій, наприклад, інфаркту міокарда та інсульту.

*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/ризику при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров’я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

***Термін придатності.***

4 роки.

## Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

Лікарський засіб не можна змішувати у малих об’ємах (наприклад, у шприці) з розчинами допаміну, прометазину пентазоцину, петидину та гідроксизину, тому що утворюється білий осад.

Розведені розчини для інфузій, отримані, як зазначено в розділі «Внутрішньовенні інфузії», не можна змішувати з прометазином або пентазоцином.

## Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 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. Ероілор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/

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

**Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна /

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.