**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# ПРОДЕКС

**(PRODEX)**

***Склад:***

*діюча речовина:* декскетопрофен;

1 мл розчину містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 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:* прозора безбарвна рідина.

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

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Декскетопрофену трометамол **-** це 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 $PGE_1$, $PGE_2$, $PGF_2$a, $PGD_2$, 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 препарату.

Пригнічувальна дія декскетопрофену трометамолу на активність циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2 була виявлена експериментально у лабораторних тварин та людей.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні дослідження при різних видах болю продемонстрували, що декскетопрофену трометамол має виражену аналгетичну дію. Знеболювальна дія декскетопрофену трометамолу 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 препарату швидко розпочинався та досягав максимуму протягом перших 45 хвилин. Тривалість знеболювальної дії після застосування 50 мг декскетопрофену трометамолу, як правило, становить 8 годин. Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування препарату Продекс дозволяє значно скоротити дозу опіатів при їх одночасному застосуванні з метою купірування післяопераційного болю. Під час досліджень післяопераційного болю, коли пацієнтам призначали морфій за допомогою приладу для знеболення, що контролюється пацієнтом, тим пацієнтам, яким призначали декскетопрофену трометамол, було потрібно значно менше морфію (на 35–45 %), ніж пацієнтам, які отримували плацебо.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Після внутрішньом'язового введення декскетопрофену трометамолу людині максимальна концентрація досягається приблизно через 20 хвилин (10–45 хвилин). Доведено, що при одноразовому внутрішньом'язовому або внутрішньовенному введенні 25–50 мг препарату площа під кривою AUC («концентрація – час») пропорційна до дози. Фармакокінетичні дослідження багаторазового застосування препарату 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 лікарського засобу.

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, а період напіввиведення - 1–2,7 години.

Біотрансформація та виведення

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

Пацієнти літнього віку

У здорових людей літнього віку (від 65 років) експозиція була значно вищою, ніж у молодих добровольців після одноразового і багаторазового перорального прийому (до 55 %), в той час як не було статистично значущої різниці у пікових концентраціях і часі досягнення піку концентрації. Середній період напіввиведення збільшувався (до 48 %), а визначений сумарний кліренс скорочувався.

Дослідження фармакологічної безпеки, генотоксичності та імунофармакології не виявили особливої небезпеки для людини. Дослідження хронічної токсичності на тваринах дало змогу виявити максимальну дозу лікарського засобу, що не спричиняє побічних реакцій, яка є в 2 рази вищою від дози, рекомендованої для людини. При введенні більш високих доз лікарського засобу 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 лікарського засобу була в 14–18 разів вища, 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 пошкоджувального впливу на шлунково-кишковий тракт організму матері.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

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

***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого НПЗЗ або до допоміжних речовин препарату;

- застосування пацієнтам, у яких речовини з аналогічним механізмом дії, наприклад, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ, провокують напади бронхіальної астми, бронхоспазм, гострий риніт або призводять до розвитку носових поліпів, появу кропив’янки або ангіоневротичного набряку;

- якщо під час лікування кетопрофеном або фібратами виникали фотоалергічні або фототоксичні реакції;

- при шлунково-кишковій кровотечі або перфорації в анамнезі, пов’язаних із попередньою терапією НПЗЗ;

- пептична виразка в активній фазі/шлунково-кишкова кровотеча або наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі, виразок або перфорацій;

- при хронічній диспепсії;

- при шлунково-кишковій кровотечі, іншій кровотечі в активній фазі або при підвищеній кровоточивості;

- при хворобі Крона або при неспецифічному виразковому коліті;

- при тяжкій серцевій недостатності;

- при порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв);

- при тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда–П'ю);

- при геморагічному діатезі та при інших порушеннях згортання крові;

- при вираженій дегідратації (внаслідок блювання, діареї або недостатнього прийому рідини);

- у III триместрі вагітності та у період годування груддю.

Через вміст у лікарському засобі етанолу Продекс протипоказаний для нейроаксіального (інтратекального або епідурального) введення.

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

*Одночасне застосування таких засобів з НПЗЗ не рекомендується:*

- інші НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), у тому числі саліцилати у високих дозах (≥ 3 г/добу). При одночасному застосуванні кількох НПЗЗ підвищується ризик виникнення виразки у травному тракті та шлунково-кишкової кровотечі внаслідок їх взаємно посилювальної дії;

- антикоагулянти: НПЗЗ посилюють дію антикоагулянтів, наприклад, варфарину, внаслідок високого ступеня зв'язування декскетопрофену з білками плазми крові, а також пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Якщо одночасне застосування необхідне, його слід проводити під ретельним контролем лікаря та відповідних лабораторних показників;

- гепарини: підвищується ризик кровотеч (через пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки). Якщо одночасне застосування необхідне, його слід проводити під ретельним контролем лікаря та відповідних лабораторних показників;

- кортикостероїдні засоби: підвищується ризик розвиту виразки у травному тракті та шлунково-кишкової кровотечі;

- препарати літію (були повідомлення для кількох НПЗЗ): НПЗЗ підвищують рівень літію у крові, що може призвести до інтоксикації (знижується виведення літію нирками). Тому на початку застосування декскетопрофену, при корекції дози або відміні препарату необхідно проконтролювати рівень літію у крові;

- метотрексат у високих дозах (≥ 15 мг на тиждень): внаслідок зниження ниркового кліренсу метотрексату на тлі застосування НПЗЗ посилюється його негативний вплив на систему крові;

- похідні гідантоїну та сульфоніламіди: можливе посилення токсичності цих речовин.

*Одночасне застосування таких засобів з НПЗЗ вимагає обережності:*

- діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антибіотики групи аміноглікозидів та антагоністи рецепторів ангіотензину II. Декскетопрофен знижує ефективність 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, одночасно з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II або антибіотиками групи аміноглікозидів може призвести до подальшого погіршення функції нирок, що, як правило, є оборотним процесом. При застосуванні декскетопрофену одночасно з будь-яким діуретичним засобом важливо забезпечити достатню гідратацію пацієнта, а під час лікування необхідно контролювати функцію нирок;

- метотрексат при застосуванні у низьких дозах (менше 15 мг на тиждень): за рахунок зниження ниркового кліренсу метотрексату на тлі застосування НПЗЗ посилюється його токсичний вплив на систему крові. У перші тижні одночасного застосування необхідно щотижня проводити аналіз крові. Навіть при незначному порушенні функції нирок, а також у пацієнтів літнього віку лікування слід проводити під суворим наглядом лікаря;

- пентоксифілін: підвищує ризик кровотечі. Необхідно посилити контроль і частіше перевіряти показник часу кровотечі;

- зидовудин: існує ризик збільшення токсичного впливу на еритроцити за рахунок впливу на ретикулоцити, що після першого тижня застосування НПЗЗ призводить до тяжкої анемії. Протягом 1-2 тижнів після початку застосування НПЗЗ слід зробити аналіз крові та перевірити вміст ретикулоцитів;

- препарати сульфонілсечовини: НПЗЗ здатні посилити гіпоглікемічну дію цих засобів за рахунок заміщення препаратів сульфонілсечовини у сполуках з білками плазми крові.

*Слід врахувати можливі взаємодії при застосуванні таких засобів:*

- бета-блокатори: НПЗЗ здатні послабити їх антигіпертензивну дію за рахунок пригнічення синтезу простагландинів;

- циклоспорин та такролімус: можливе посилення нефротоксичності за рахунок впливу НПЗЗ на ниркові простагландини. При комбінованій терапії слід контролювати функцію нирок;

- тромболітичні засоби: підвищується ризик кровотечі;

- антиагрегантні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі;

- пробенецид: можливе підвищення концентрації декскетопрофену у плазмі крові, що може бути зумовлено пригніченням ниркової канальцевої секреції та кон'югації препарату з глюкуроновою кислотою, вимагає корекції дози декскетопрофену;

- серцеві глікозиди: НПЗЗ здатні підвищити концентрацію глікозидів у плазмі крові;

- міфепристон: теоретично існує ризик зміни ефективності міфепристону під впливом інгібіторів простагландинсинтетази. Обмежені дані дають змогу припустити, що сумісне введення НПЗЗ в один день із простагландином не здійснює небажаного впливу на ефективність міфепристону або простагландину щодо дозрівання шийки матки або її скорочувальної здатності, а також не знижує клінічну ефективність засобів для медикаментозного переривання вагітності;

- антибіотики хінолонового ряду: результати досліджень на тваринах показали, що при застосуванні високих доз похідних хінолонових антибіотиків у комбінації з НПЗЗ підвищується ризик розвитку судом;

- тенофовір: при сумісному застосуванні з НПЗЗ може підвищуватися концентрація азоту сечовини і креатиніну у плазмі крові – тому для оцінки можливого впливу сумісного застосування даних лікарських засобів необхідно проводити контроль функції нирок;

- деферасирокс: при сумісному застосуванні з НПЗЗ може підвищуватися ризик токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт. При застосуванні даного лікарського засобу одночасно з деферасироксом необхідний ретельний нагляд за пацієнтом;

- пеметрексед: при сумісному застосуванні з НПЗЗ може знижуватися виведення пеметрекседу; тому при застосуванні НПЗЗ у високих дозах необхідно виявляти 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 НПЗЗ протягом 2 днів до і 2 днів після прийому пеметрекседу.

***Особливості застосування.***

З обережністю застосовувати пацієнтам з алергічними станами в анамнезі. Уникати застосування препарату Продекс у комбінації з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2. Побічні реакції можна звести до мінімуму шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращання стану.

*Безпека стосовно шлунково-кишкового тракту.*

Шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразки або її перфорація, у деяких випадках з летальним наслідком, спостерігалися для усіх НПЗЗ на різних етапах лікування незалежно від наявності симптомів-передвісників або наявності в анамнезі серйозної патології з боку травного тракту. При розвитку шлунково-кишкової кровотечі або виразки застосування препарату слід припинити.

Ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі, утворення виразки або її перфорації підвищується зі збільшенням дози НПЗЗ, у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, а також у пацієнтів літнього віку.

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

Перед початком застосування декскетопрофену трометамолу пацієнтам, які мають в анамнезі езофагіт, гастрит та/або виразкову хворобу, слід бути певними, що ці захворювання знаходяться у фазі ремісії. У пацієнтів із наявними симптомами патології травного тракту та із захворюваннями травного тракту в анамнезі протягом застосування препарату необхідно контролювати стан травного тракту на предмет виникнення можливих порушень, особливо це стосується шлунково-кишкової кровотечі. НПЗЗ слід з обережністю призначати 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, необхідно сповіщати лікаря про всі незвичні симптоми, пов’язані з травною системою, зокрема про шлунково-кишкові кровотечі, особливо на початкових етапах лікування.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують засоби, що можуть збільшити ризик виникнення виразки або кровотечі, а саме – пероральні кортикостероїдні засоби, антикоагулянтні засоби (наприклад, варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антиагрегантні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота.

*Безпека стосовно нирок.*

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із порушенням функції нирок, оскільки у них на тлі застосування НПЗЗ можливе погіршення функції нирок, затримка рідини в організмі і набряки. Через підвищений ризик нефротоксичності препарат слід з обережністю застосовувати при лікуванні діуретичними засобами, а також пацієнтам, у яких можливий розвиток гіповолемії. Під час лікування необхідно забезпечити адекватне споживання рідини, щоб уникнути зневоднення, яке може призвести до посилення токсичної дії на нирки.

Як і всі НПЗЗ, препарат здатний підвищувати рівень азоту сечовини та креатиніну у плазмі крові. Подібно до інших інгібіторів синтезу простагландинів його застосування може бути пов’язано з негативним впливом на ниркову систему, що може призвести до гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, папілярного некрозу, нефротичного синдрому та гострої ниркової недостатності. Порушення функції нирок частіше виникають у пацієнтів літнього віку.

*Безпека стосовно печінки.*

Пацієнтам з порушенням функції печінки лікарський засіб слід призначати з обережністю.

Аналогічно іншим НПЗЗ, препарат може спричиняти тимчасове і незначне підвищення деяких печінкових показників, а також виражене підвищення рівня АСТ і АЛТ. У разі істотного підвищення зазначених показників терапію слід припинити.

Найчастіше порушення функції печінки виникають у пацієнтів літнього віку.

*Безпека стосовно серцево-судинної системи і мозкового кровообігу.*

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості необхідні контроль і консультативна допомога. Особливої обережності слід дотримуватися при лікуванні пацієнтів із серцевими захворюваннями 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 та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах і протягом тривалого часу) може бути пов’язане з невеликим ризиком розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Даних для виключення такого ризику для декскетопрофену трометамолу недостатньо. Отже, у разі неконтрольованої артеріальної гіпертензії, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, захворювань периферичних артерій та/або судин головного мозку декскетопрофен трометамол слід застосовувати тільки після ретельної оцінки стану пацієнта. Настільки ж ретельну оцінку стану  слід проводити перед початком тривалого лікування пацієнтів з факторами ризику щодо серцево-судинних захворювань, наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння.

Неселективні НПЗЗ здатні пригнічувати агрегацію тромбоцитів та подовжувати час кровотечі шляхом інгібіції синтезу простагландинів. Одночасне застосування декскетопрофену трометамолу та профілактичних доз низькомолекулярного гепарину в післяопераційному періоді оцінювали у клінічних дослідженнях. Впливу на показники коагуляції виявлено не було. Однак пацієнтам, які застосовують декскетопрофен трометамол одночасно з препаратами, що впливають на гемостаз, наприклад, варфарин, інші кумаринові препарати або гепарини, необхідно перебувати під ретельним наглядом лікаря. Найчастіше порушення функції серцево-судинної системи виникають у пацієнтів літнього віку.

*Шкірні реакції.*

Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку серйозних шкірних реакцій (деякі – з летальним наслідком) на тлі застосування НПЗЗ, у тому числі ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик їх виникнення спостерігається у пацієнтів на початку лікування, у більшості пацієнтів – протягом першого місяця терапії. При першій появі шкірних висипань, ознак ураження слизових оболонок або будь-яких інших симптомів гіперчутливості застосування препарату Продекс слід припинити.

*Маскування симптомів основних інфекцій*

Декскетопрофен може маскувати симптоми інфекцій, що може завадити діагностуванню

і своєчасному лікуванню і, тим самим, погіршити наслідки інфекції. Такі випадки спостерігалися при бактеріальній пневмонії і бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Якщо Продекс вводять для полегшення болю у зв'язку з інфекційним процесом, рекомендується моніторинг інфекційного процесу. В амбулаторних умовах пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем, якщо симптоми зберігаються або погіршуються.

У виняткових випадках вітряна віспа може бути причиною серйозних інфекційних ускладнень шкіри та м'яких тканин. На даний час не можна виключити сприяння НПЗЗ загостренню цих інфекцій. Таким чином, бажано уникати застосування Продексу у випадку вітряної віспи.

*Інша інформація.*

Особливу обережність слід приділяти у разі призначення лікарського засобу пацієнтам:

- зі спадковим порушенням метаболізму порфірину (наприклад, при гострій переміжній порфірії);

- з дегідратацією;

- безпосередньо після значних хірургічних операцій.

Якщо лікар вважає за необхідне тривалу терапію декскетопрофеном, слід регулярно контролювати функції печінки та нирок, а також аналіз крові.

У рідкісних випадках спостерігали тяжкі гострі реакції гіперчутливості (наприклад, анафілактичний шок). Лікування необхідно припинити при перших ознаках тяжких реакцій гіперчутливості після прийому Продексу. Залежно від симптомів, будь-яке необхідне в таких випадках лікування слід проводити під наглядом лікаря.

Пацієнти з бронхіальною астмою у поєднанні з хронічним ринітом, хронічним синуситом та/або назальним поліпозом більш схильні до появи алергічних реакцій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та/або НПЗЗ, ніж інші пацієнти. Застосування даного препарату може спричинити напад астми або бронхоспазм, особливо у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту або НПЗЗ.

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

У поодиноких випадках були повідомлення про загострення інфекцій м'яких тканин при застосуванні НПЗЗ. Таким чином, пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря, якщо під час лікування з'являються або посилюються симптоми бактеріальної інфекції.

Кожна ампула препарату Продекс містить 12,35 об.% етанолу, тобто 200 мг етанолу, що еквівалентно 5 мл пива або 2,08 мл вина у перерахуванні на дозу. Препарат може негативно впливати на осіб, які страждають на алкоголізм. Вміст етанолу слід враховувати при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із групи ризику, наприклад, при захворюваннях печінки, а також пацієнтам з епілепсією.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування препарату Продекс протипоказано у III триместрі вагітності та у період годування груддю.

*Вагітність.*

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності збільшує ризик викидня, вад розвитку серця та гастрошизису (незрощення передньої черевної стінки). Так, абсолютний ризик розвитку аномалій серцево-судинної системи збільшувався з < 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози препарату та тривалості терапії. Застосування інгібіторів синтезу простагландинів у тварин спричиняло збільшення пре- та постімплантаційних втрат і ембріофетальної летальності. Крім того, у тварин, яким застосовували інгібітори синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалась частота виникнення різноманітних вад розвитку плода, у тому числі аномалій серцево-судинної системи. Проте дослідження декскетопрофену трометамолу на тваринах не виявили репродуктивної токсичності.

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

Крім того, були повідомлення про випадки звуження артеріальної протоки у плода при застосуванні декскетопрофену у II триместрі вагітності, більшість з яких минали після припинення лікування.

Таким чином, призначення декскетопрофену трометамолу у I та II триместрах вагітності можливе тільки у разі крайньої необхідності. При призначенні декскетопрофену трометамолу жінкам, які планують вагітність, або у I та II триместрах вагітності слід застосовувати найменшу можливу ефективну дозу протягом якомога коротшого терміну лікування. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розпочати після впливу препарату Продекс впродовж кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Якщо виявлено олігогідрамніон, застосування препарату слід припинити.

Під час III триместру усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють наступне:

*Ризики для плода:*

- кардіопульмональний токсичний синдром (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

- порушення функції нирок, що може прогресувати і перейти у ниркову недостатність із розвитком олігогідроамніону.

*Ризики для матері та дитини наприкінці вагітності:*

- подовження часу кровотечі, пригнічення агрегації тромбоцитів, що можливо навіть при застосуванні препарату в дуже низьких дозах;

- пригнічення скоротливої активності матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

*Годування груддю.*

Даних щодо проникнення декскетопрофену у грудне молоко немає. Препарат Продекс протипоказаний у період годування груддю.

*Фертильність.*

Як і всі інші НПЗЗ, декскетопрофен трометамол може знижувати жіночу фертильність, тому його не рекомендується застосовувати жінкам, які планують вагітність. Жінкам, які мають проблеми із зачаттям або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість відміни препарату.

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

На тлі застосування препарату Продекс можливе виникнення запаморочення, порушення зору або сонливості. У таких випадках можливе погіршення здатності до швидкого реагування, орієнтування в дорожній ситуації і керування автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Дорослі.* Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Загальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг. Продекс призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна звести до мінімуму за рахунок застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. При післяопераційних болях середнього або тяжкого ступеня тяжкості препарат можна застосовувати за показаннями у тих же самих рекомендованих дозах у комбінації з опіоїдними аналгетиками.

*Пацієнти літнього віку.* Коригування дози зазвичай не потрібне. Однак через фізіологічне зниження функції нирок рекомендується нижча доза препарату, а саме – максимальна добова доза становить 50 мг при легкому порушенні функції нирок.

*Порушення з боку печінки.* Пацієнтам із патологією печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (5-9 балів за шкалою Чайлда-П’ю) слід зменшити загальну максимальну добову дозу до 50 мг та ретельно контролювати функцію печінки. При тяжких захворюваннях печінки препарат протипоказаний (10-15 балів за шкалою Чайлда-П’ю).

*Порушення з боку нирок.* Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 60-89 мл/хв) загальну добову дозу слід зменшити до 50 мг. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 59 мл/хв) препарат Продекс протипоказаний.

*Діти та підлітки.* Препарат не слід застосовувати дітям та підліткам через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

Спосіб застосування.

*Внутрішньом'язове введення.* Розчин для ін'єкцій слід повільно вводити глибоко у м'яз.

*Внутрішньовенна інфузія.* Для проведення внутрішньовенної інфузії вміст ампули 2 мл розвести у 30-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % 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 необхідно проводити протягом 10-30 хвилин.

Продекс, розведений у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози, можна змішувати з допаміном, гепарином, гідроксизином, лідокаїном, морфіном, петидином та теофіліном.

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

*Внутрішньовенна ін'єкція (болюсне введення).*

При необхідності вміст однієї ампули (2 мл розчину для ін'єкцій) вводити внутрішньовенно протягом не менше 15 секунд.

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

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

Препарат можна змішувати тільки з лікарськими засобами, що вказані вище.

При внутрішньом'язовому або внутрішньовенному ін'єкційному застосуванні препарат 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 препарату 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.

Препарат Продекс призначений для одноразового застосування, тому залишки готового розчину слід утилізувати. Перед введенням препарату необхідно впевнитися, що розчин прозорий та безбарвний. Розчин, що містить видимі частинки, застосовувати не можна.

*Діти.*

Препарат не слід застосовувати дітям та підліткам через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

***Передозування.***

Симптоматика передозування невідома. Аналогічні лікарські 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. Декскетопрофену трометамол виводиться з організму за допомогою діалізу.

***Побічні реакції.***

За частотою побічні реакції поділяються на: часто – ≥ 1/100 – 1/10; нечасто – ≥ 1/1000 – < 1/100; рідко ≥ 1/10000 – < 1/100; дуже рідко – < 1/10000.

*Система крові та лімфатична система:* нечасто – анемія; дуже рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія.

*Імунна система:* рідко – набряк гортані; дуже рідко – анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок.

*Порушення харчування та обміну речовин:* рідко – гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпертригліцеридемія, анорексія (відсутність апетиту).

*Психічні порушення:* нечасто – безсоння, занепокоєність.

*Нервова система:* нечасто – головний біль, запаморочення, сонливість; рідко – парестезії, синкопе.

*Органи зору:* нечасто – нечіткість зору.

*Органи слуху:* нечасто – вертиго; рідко – дзвін у вухах.

*Кардіологічні порушення:* нечасто – пальпітація; рідко – екстрасистолія, тахікардія.

*Судинні порушення:* нечасто – артеріальна гіпотензія, припливи; рідко – артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт поверхневих вен.

*Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння:* рідко – брадипное; дуже рідко – бронхоспазм, задишка.

*Травний тракт:* 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.

*Гепатобіліарна система:* рідко – гепатоцелюлярна патологія.

*Шкіра та підшкірна клітковина:* нечасто – дерматити, свербіж, висипання, підвищене потовиділення; рідко – кропив'янка, акне; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, фотосенсибілізація.

*Опорно-руховий апарат та сполучна тканина:* рідко – ригідність м'язів, скутість у суглобах, м'язові судоми, біль у спині.

*Нирки та сечовивідні шляхи:* рідко – гостра ниркова недостатність, поліурія, нирковий біль, кетонурія, протеїнурія; дуже рідко – нефрит, нефротичний синдром.

*Репродуктивна система:* рідко – менструальні порушення, порушення функції передміхурової залози.

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

*Лабораторні показники:* рідко – відхилення у печінкових пробах.

Найчастіше спостерігаються порушення з боку травного тракту.

Можливий розвиток пептичної виразки, перфорації або шлунково-кишкової кровотечі, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку. За наявними даними, на тлі застосування препарату може виникати нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспептичні явища, біль у животі, мелена, гематомезис, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона. Рідше спостерігається гастрит. Також повідомлялося про набряки, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у зв'язку з лікуванням НПЗЗ. Як і у випадку застосування інших НПЗЗ, можливі такі побічні реакції: асептичний менінгіт, що переважно виникає у пацієнтів із системним червоним вовчаком або змішаними захворюваннями сполучної тканини, та гематологічні реакції (пурпура, апластична та гемолітична анемія, 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 тривалий час) може супроводжуватися невеликим підвищенням ризику артеріальних тромботичних подій, наприклад, інфаркту міокарда та інсульту.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

***Термін придатності.*** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

## Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Розведений розчин зберігати не більше 30 хвилин. Не допускати впливу природного денного світла на приготовлений розчин.

***Несумісність.***

Продекс 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 «Спосіб застосування та дози», не можна змішувати з прометазином або пентазоцином.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

**останнього перегляду.**