

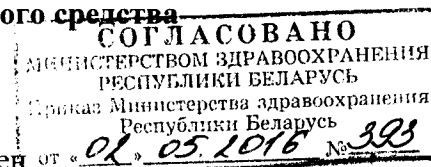
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Ребофен

Международное непатентованное название: Декскетопрофен



Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения/концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Описание: прозрачный бесцветный раствор; pH от 6,5 до 8,5.

Состав

1 ампула лекарственного средства содержит:

активное вещество: декскетопрофена (в форме декскетопрофена трометамола) – 50,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, этанол 96 %, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты. Производные пропионовой кислоты.

Код АТХ: M01AE17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Декскетопрофена трометамол представляет собой болеутоляющее, противовоспалительное, жаропонижающее лекарственное средство, относящееся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Действие НПВС заключается в уменьшении синтеза простагландинов за счет подавления активности циклооксигеназы. В частности, НПВС ингибирует превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды PGG₂ и PGH₂, которые образуют простагландины PGE₁, PGE₂, PGF₂ α , PGD₂, PGI₂ и тромбоксаны TxA₂, TxB₂. Кроме того, подавление синтеза простагландинов, возможно, влияет на другие медиаторы воспаления, например, кинины, обеспечивая не только непосредственное, но и опосредованное действие.

Декскетопрофена трометамол обладает выраженной анальгетической активностью. Анальгетический эффект наступает быстро, достигая максимума в течение первых 45 минут. Длительность болеутоляющего действия после применения 50 мг декскетопрофена, как правило, составляет 8 ч.

При комбинированной терапии с опиоидными анальгетиками декскетопрофена трометамол значительно (до 30-45 %) снижает потребность в опиоидах.

Фармакокинетика

Распределение

После внутримышечного введения декскетопрофена трометамола человеку максимальная концентрация (C_{max}) достигается примерно через 20 минут (10-45 минут). Как при однократном внутримышечном, так и при однократном внутривенном введении 25-50 мг лекарственного средства, площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) пропорциональна дозе. C_{max} и AUC после внутримышечного и внутривенного введения не отличаются от показателей после однократного применения, что свидетельствует об отсутствии кумуляции лекарственного средства.

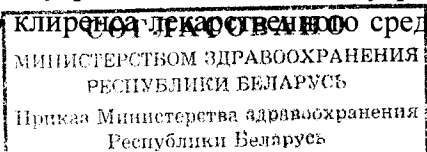
Декскетопрофена трометамол обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (99 %); объем его распределения составляет в среднем 0,25 л/кг. Период полураспределения составляет 0,35 ч.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет 1-2,7 ч. Метаболизм декскетопрофена в основном происходит путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с последующим выведением почками.

Фармакокинетика у отдельных популяций

У лиц пожилого возраста наблюдается увеличение продолжительности периода полувыведения (как после однократного, так и после повторного внутримышечного или внутривенного введения) в среднем до 48 % и снижение общего клиренса лекарственного средства.



Показания к применению

- симптоматическое лечение острой боли средней и высокой степени интенсивности в случаях, когда пероральное применение лекарственного средства нецелесообразно - например, при послеоперационных болях, почечной колике и болях в нижней части спины (пояснице).

Способ применения и дозировка

Ребофен применяют внутривенно и внутримышечно.

Взрослые пациенты: рекомендуемая доза составляет 50 мг с интервалом 8-12 часов. При необходимости повторную дозу вводят через 6 часов. Суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг. Ребофен следует использовать только в период острой боли (не более двух суток). По возможности пациентов следует переводить на пероральные анальгетики. При послеоперационной боли средней и выраженной интенсивности Ребофен можно применять по показаниям в тех же рекомендованных дозах в сочетании с опиоидными анальгетиками.

Пациенты пожилого возраста: коррекции дозы обычно не требуется; однако в связи с физиологическим снижением функции почек рекомендуется более низкая доза: общая суточная доза составляет 50 мг при легких нарушениях функции почек.

Пациенты с нарушениями функции печени: для пациентов с патологией печени от легкой до средней степени тяжести (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует сократить суммарную суточную дозу до 50 мг и контролировать функцию печени. Ребофен противопоказан пациентам с тяжелой дисфункцией печени (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушениями функции почек: для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) суммарную суточную дозу следует сократить до 50 мг и контролировать функцию печени. Ребофен противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (КК < 50 мл/мин).

Дети и подростки: эффективность и безопасность Ребофена не изучались. Ребофен не следует применять для данных пациентов.

Способ применения

Ребофен применяют внутривенно и внутримышечно.

Внутримышечное введение: содержимое одной ампулы Ребофена медленно вводят глубоко в мышцу. Раствор следует ввести немедленно, избегая воздействия естественного дневного света.

Внутривенное введение:

- внутривенная инфузия: разведенный раствор медленно вводят в течение 10-30 минут; раствор нельзя подвергать воздействию естественного дневного света;

- внутривенная инъекция (болюсно): содержимое одной ампулы вводят в течение не менее 15 секунд; раствор следует ввести немедленно, не подвергая воздействию естественного дневного света.

Способ приготовления

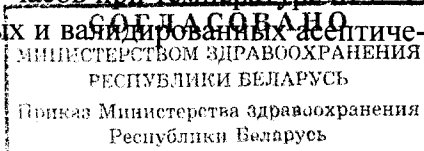
Для применения в форме внутривенной инфузии содержимое одной ампулы (2 мл) разводят в 30-100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера-лактата. Раствор готовят в асептических условиях, не допуская воздействия естественного дневного света. Приготовленный раствор должен быть прозрачным.

Ребофен, разведенный в 100 мл физиологического раствора или раствора глюкозы, можно смешивать с дофамином, гепарином, гидроксизинем, лидокаином, морфином, петидином и теофиллином.

Ребофен предназначен для однократного применения. Перед введением следует убедиться, что раствор прозрачен и бесцветен; не допускается применение раствора, содержащего твердые частицы.

Раствор, приготовленный в соответствии с рекомендациями, сохраняет свои химические свойства в течение 24 ч при температуре 25 °С при условии защиты от естественного дневного света.

Раствор следует использовать сразу после приготовления с учетом аспекта микробиологической чистоты. Как правило, раствор хранится не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С, кроме случаев его приготовления в контролируемых и валидированных асептических условиях.



Побочное действие

Возможные побочные действия систематизированы с использованием следующих условных обозначений: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции (в том числе анафилактический шок).

Со стороны питания и обмена веществ: редко – гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия, анорексия.

Психические нарушения: иногда – бессонница.

Со стороны нервной системы: иногда – головные боли, головокружение, сонливость; редко – парестезии, обморок.

Со стороны органов зрения: иногда – размытость зрения.

Со стороны уха и лабиринта: редко – звон в ушах.

Со стороны сердца: редко – экстрасистолия, тахикардия.

Со стороны сосудистой системы: иногда – артериальная гипотония, покраснение лица и шеи; редко – артериальная гипертензия, тромбофлебит поверхностных вен.

Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения: редко – брадикардия; очень редко – бронхоспазм, одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота; иногда – боль в животе, диспепсия, диарея, запор, кровавая рвота, сухость во рту; редко – язвенная болезнь, кровотечение или перфорация; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит, желтуха; очень редко – гепатоцеллюлярная патология.

Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани: иногда – дерматиты, сыпь, гипергидроз, зуд; редко – крапивница, угри; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, отек лица, фотосенсибилизация.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: редко – ригидность мышц, скованность в суставах, мышечные боли, боли в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность, полиурия, почечная колика, кетонурия, протеинурия; очень редко – нефрит, нефротический синдром.

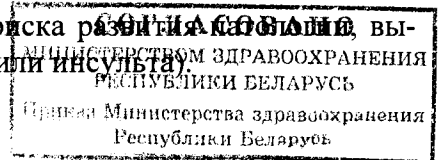
Со стороны репродуктивной системы и грудных желез: редко – нарушение менструального цикла, нарушение функции предстательной железы.

Общие и местные нарушения: часто – боли в месте инъекции, реакции в месте инъекции (в том числе воспаление, гематома, кровотечение).

Лабораторные методы исследования: редко – отклонения в печеночных пробах.

Как и в случае других НПВС, возможны следующие побочные действия: асептический менингит, который в основном возникает у пациентов с системной красной волчанкой или смешанными заболеваниями соединительной ткани, реакции со стороны крови (пурпура, гипопластическая и гемолитическая анемия, редко агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга). Применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и в течение длительного

времени, может сопровождаться некоторым увеличением риска развития кровотечения, вызванной тромбозом артерий (например, инфаркта миокарда или инсульта).



Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства или любым НПВС;
- если вещества аналогичного действия (например, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС) провоцируют развитие приступов астмы, бронхоспазма, острого ринита или вызывают развитие носовых полипов, появление крапивницы или ангионевротического отека;
- язва/кровотечение (два или более подтвержденных факта) или наличие диспепсии хронического характера;
- при желудочно-кишечном кровотечении, другом кровотечении в активной фазе или повышенной кровоточивости;
- при желудочно-кишечном кровотечении или перфорации в анамнезе, связанных с предшествующей терапией НПВС;
- при болезни Крона или неспецифическом язвенном колите;
- при бронхиальной астме в анамнезе;
- при тяжелой сердечной недостаточности;
- при нарушении функции почек средней или тяжелой степени тяжести ($КК < 50$ мл/мин);
- при тяжелом нарушении функции печени (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- при геморрагическом диатезе и других нарушениях свертывания крови;
- в третьем триместре беременности и в период грудного вскармливания.

Из-за содержания этанола Ребофен противопоказан для нейроаксиального (интратекального или эпидурального) введения.

Меры предосторожности

Ребофен следует с осторожностью применять у больных с аллергическими состояниями в анамнезе.

Необходимо избегать применения Ребофена в сочетании с НПВС, в том числе ингибиторами циклооксигеназы-2.

Побочные действия можно сократить за счет использования наименьшей эффективной дозы в течение минимального времени, необходимого для улучшения состояния.

Для всех НПВС на разных этапах лечения, независимо от наличия симптомов-предвестников или серьезной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, отмечались случаи желудочно-кишечных кровотечений, образований или перфорации язвы, в некоторых случаях со смертельным исходом. Риск желудочно-кишечного кровотечения, образования или перфорации язвы повышается с увеличением дозы НПВС у больных с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пожилых пациентов.

У пожилых пациентов частота побочных действий НПВС, особенно желудочно-кишечного кровотечения и перфорации – иногда со смертельным исходом – повышена. Лечение этих пациентов следует начинать с наименьшей возможной дозы.

НПВС следует с осторожностью назначать больным с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), так как существует риск обострения данных заболеваний.

Перед началом лечения декскетопрофена треметамолом, как и другими НПВС, при наличии в анамнезе эзофагита, гастрита и/или язвенной болезни следует убедиться, что эти заболевания находятся в стадии ремиссии. У больных с наличием симптомов патологии ЖКТ и с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе необходимо проводить контроль на предмет нарушений со стороны пищеварительного тракта, особенно на предмет желудочно-кишечного кровотечения.

Для данной категории пациентов, а так же пациентов, получающих в малых дозах аспирин или другие лекарственные средства, увеличивающие риск побочных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии со средствами-протекторами (например, мизопростолом или ингибиторами протонных насосов).

Следует с осторожностью назначать Ребофен пациентам, одновременно принимающим средства, которые могут увеличивать риск возникновения язвы или кровотечения: пероральными кортикостероидами, антикоагулянтами (например, варфарином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, антиагрегантами (например, аспирином).

Неселективные НПВС способны уменьшать агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения. Пациенты, получающие декскетопрофена трометамол с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз (например, варфарином, другими кумаринами или гепаринами) должны находиться под тщательным наблюдением врача.

При применении НПВС возможна задержка жидкости в организме и появление отеков, поэтому пациенты с артериальной гипертонией и/или застойной сердечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести должны находиться под тщательным наблюдением врача.

При неконтролируемой артериальной гипертонии, застойной сердечной недостаточности, подтвержденной ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий и/или сосудов головного мозга декскетопрофена трометамол назначают только после тщательной оценки состояния пациента. То же необходимо сделать перед началом длительного лечения пациентов с факторами риска по сердечно-сосудистым заболеваниям (артериальная гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Очень редки случаи появления серьезных кожных реакций (вплоть до смертельного исхода) на фоне применения НПВС; у большинства пациентов данные реакции развивались в первый месяц терапии. При появлении кожной сыпи, признаков поражения слизистых или других симптомов гиперчувствительности лечение Ребофеном следует прекратить.

Как и другие НПВС, декскетопрофена трометамол способен повышать уровень азота мочевины и креатинина в плазме крови; его применение может сопровождаться побочными действиями со стороны почек, приводящими к гломерулонефриту, интерстициальному нефриту, папиллярному некрозу, нефротическому синдрому и острой почечной недостаточности. Аналогично другим НПВС, лекарственное средство может вызывать временное и незначительное увеличение показателей некоторых печеночных проб, а также выраженное повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). При соответствующем увеличении указанных показателей терапию Ребофеном следует прекратить.

Следует с осторожностью назначать лекарственное средство пациентам с нарушением функции печени и/или почек, а также больным с артериальной гипертонией и/или сердечной недостаточностью, поскольку на фоне применения НПВС возможно ухудшение функции почек, задержка жидкости в организме и отеки. Ввиду повышенного риска нефротоксичности, лекарственное средство следует с осторожностью назначать при лечении диуретиками, а также пациентам, у которых возможно развитие гиповолемии. Особую осторожность необходимо соблюдать при лечении больных с заболеваниями сердца в анамнезе, в частности, с предшествующими эпизодами сердечной недостаточности, поскольку на фоне применения лекарственного средства повышается риск развития сердечной недостаточности.

Подобно другим НПВС, декскетопрофена трометамол способен маскировать симптомы инфекционных заболеваний. Описаны отдельные случаи активизации инфекционных процессов, локализующихся в мягких тканях, в период применения НПВС.

Подобно другим НПВС, декскетопрофена трометамол может снижать женскую фертильность, поэтому его не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность.

В каждой ампуле Ребофена содержится 200 мг этанола. Содержание этанола следует учитывать при назначении в период беременности и грудного вскармливания, детям и пациентам из группы риска, например, при болезнях печени, а также страдающим эпилепсией.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

На фоне применения Ребофена возможно головокружение и сонливость, поэтому слабое или умеренное влияние на способность к управлению транспортом и работе с механизмами не исключено.

Применение при беременности и лактации.

Ребофен противопоказан в третьем триместре беременности и в период лактации. Назначение декскетопрофена трометамола в первом и втором триместре беременности возмож-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения

но только при настоятельной необходимости. При назначении декскетопрофена трометамола женщинам, планирующим беременность, либо в первый и второй триместр беременности следует выбирать наименьшую возможную дозу при минимальной длительности лечения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение в педиатрии.

Ребофен не рекомендовано назначать пациентам до 18 лет в связи с недостаточностью данных о безопасности и эффективности применения лекарственного средства.

Передозировка

Симптоматика передозировки неизвестна. Аналогичные лекарственные средства вызывают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, анорексия, боли в животе) и нервной системы (сонливость, головокружение, дезориентация, головные боли).

При случайной передозировке следует незамедлительно начать симптоматическое лечение в соответствии с состоянием пациента.

Декскетопрофена трометамол удаляется из органов с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Далее описаны общие виды взаимодействия для всех НПВС.

Не рекомендуется совместно применять с:

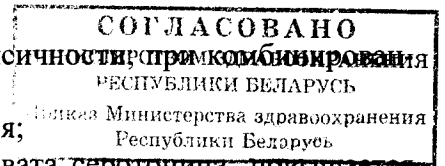
- другими НПВС, в том числе салицилатами в высоких дозах (≥ 3 г/сут); при совместном применении нескольких НПВС повышается риск развития язвы и желудочно-кишечного кровотечения вследствие взаимно усиливающего действия этих лекарственных средств;
- антикоагулянтами: НПВС усиливают действие антикоагулянтов; если необходимо совместное применение, оно должно проходить под тщательным наблюдением врача и с контролем лабораторных показателей;
- гепарином: повышается риск кровотечений; если необходимо совместное применение, оно должно проходить под тщательным наблюдением врача и с контролем лабораторных показателей;
- кортикостероидами: повышается риск развития язвы и желудочно-кишечного кровотечения;
- литием: НПВС повышают уровень лития в крови, что может привести к интоксикации, поэтому в начале применения декскетопрофена трометамола, при коррекции дозы и отмене лекарственного средства, необходим контроль уровня лития;
- метотрексатом в высоких дозах (≥ 15 мг в неделю): усиливается его вредное воздействие на систему крови;
- производными гидантоина и сульфонидами: возможно усиление токсических свойств этих веществ.

С осторожностью рекомендуется применять с:

- диуретиками, ингибиторами АПФ, антибактериальными лекарственными средствами из группы аминогликозидов и антагонистами рецепторов ангиотензина II: декскетопрофен ослабляет их действие; при назначении декскетопрофена в сочетании с диуретиком необходимо убедиться, что пациент не обезвожен; в начале следует контролировать функцию почек;
- метотрексатом в низких дозах (< 15 мг в неделю): усиливается его вредное воздействие на систему крови; в первые недели совместного применения необходимо еженедельно осуществлять анализ крови; даже при незначительном нарушении функции почек и у больных пожилого возраста лечение следует проводить под строгим наблюдением врача;
- пентоксифиллином: повышается риск кровотечения;
- зидовудином: существует риск усиления токсического воздействия на эритроциты, что после первой недели применения НПВС приводит к тяжелой анемии; в течение одной-двух недель после начала применения НПВС следует сделать общий анализ крови и проверить содержание ретикулоцитов;
- сульфаниламочевойной: НПВС способны усиливать гипогликемическое действие этих средств.

Следует учитывать возможные взаимодействия при использовании следующих средств:

- бета-блокаторы: НПВС способны ослаблять их антигипертензивное действие;



- циклоспорин и такролимус: возможно усиление нефротоксичности, при комбинированной терапии следует контролировать функцию почек;
 - тромболитические средства: повышается риск кровотечения;
 - антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: повышается риск желудочно-кишечного кровотечения;
 - пробенецид: возможно увеличение концентрации дексетопрофена в плазме, что требует коррекции его дозы;
 - сердечные гликозиды: НПВС способны увеличить концентрацию гликозидов в плазме;
 - мифепристон: НПВС следует назначать только через 8-12 дней после терапии мифепристоном;
 - антибиотики хинолонового ряда в высоких дозах: повышается риск развития судорог.
- Ребофен нельзя смешивать в малых объемах (например, в шприце) с растворами дофаминна, прометазина, пентазоцина, петидина и гидроксизина вследствие выпадения осадка. Приготовленный раствор для инфузий нельзя смешивать с прометазинном и пентазоцином.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

Упаковка

2 мл лекарственного средства в ампулах из светозащитного стекла.

5 или 10 ампул в разделителе из пленки поливинилхлоридной вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, www.rebpharma.by