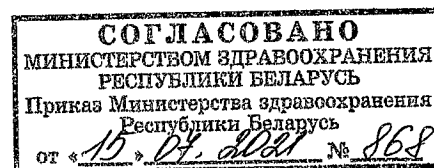


## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кетонал® 50 мг капсулы

МНН: Кетопрофен/Ketoprofen



### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

*Активное вещество:*

Каждая капсула содержит 50 мг кетопрофена.

*Вспомогательные вещества, обладающие известным действием:*

Лактозы моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Описание: сине-белые капсулы; внешний вид содержимого: желтовато-белый порошок или спрессованная масса.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

**Ревматические болезни:**

- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит, шейный спондилит;
- остеоартрит;
- острый суставной и внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит, синовит).

**Боль:**

- боль в поясничном отделе (растяжения/разрывы мышц, люмбаго, ишиас, фиброз);
- дисменорея;
- боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Для приема внутрь.

Рекомендуемая доза

*Взрослые*

Обычной дозой является 1 капсула утром, в обед и вечером.

Рекомендуемой дозой для лечения ревматоидного артрита и остеоартрита является одна капсула каждые 6 часов.

Рекомендуемой дозой при слабой или умеренной боли и дисменорее является одна капсула каждые 6-8 часов.

Кетонал капсулы можно комбинировать с суппозиториями Кетонала. Например, одна капсула Кетонала (50 мг) утром и днем и один суппозиторий Кетонала (100 мг) вечером.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, если принимать препарат в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени, необходимого для купирования симптомов (см. раздел 4.4).

Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг. Перед началом лечения в дозе 200 мг кетопрофена в сутки следует тщательно взвесить возможный риск и пользу. Применение более высоких доз не рекомендуется (см. также раздел 4.4).

Капсулы Кетонал следует принимать во время или после еды, запивая не менее 100 мл воды или молока. Пациент может также одновременно принимать антациды, которые снижают вероятность неблагоприятных эффектов кетопрофена на систему пищеварения.

*Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек*

Рекомендуется уменьшить начальную дозу и назначить поддерживающую терапию с применением самой низкой эффективной дозы. При хорошей переносимости препарата можно рассмотреть коррекцию дозы в индивидуальном порядке.

*Пациенты с нарушением функции печени*

За такими пациентами необходимо установить тщательное наблюдение и применять препарат в самой низкой эффективной суточной дозе.

*Дети*

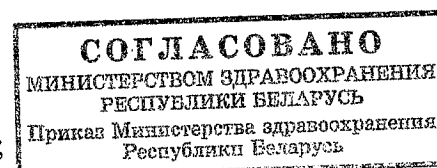
Препарат противопоказан детям (см. раздел 4.3).

### 4.3 Противопоказания

Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к кетопрофену или любому из вспомогательных веществ препарата.

Он также противопоказан:

- при наличии в анамнезе ринита, бронхоспазма, бронхиальной астмы, крапивницы или реакций аллергического типа после применения кетопрофена ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов; у таких пациентов описаны тяжелые (в редких случаях летальные) анафилактические реакции (см. раздел 4.8);
- при тяжелой сердечной недостаточности;
- для лечения боли в периоперационном периоде при выполнении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ);
- при хронической диспепсии в анамнезе;
- при пептической язве в острой фазе, а также при желудочно-кишечном кровотечении, язве или перфорации в анамнезе;
- при предрасположенности к кровотечению;
- при тяжелом нарушении функции почек;
- при тяжелом нарушении функции печени;
- во время интенсивной диуретической терапии;
- лейкопения и тромбоцитопения;
- геморрагический диатез;
- в последнем триместре беременности (см. раздел 4.6);
- детям.



### 4.4 Особые указания и меры предосторожности

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, если принимать препарат в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени, необходимого для купирования симптомов (см. раздел 4.2 и о риске для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы ниже).

Следует избегать одновременного применения Кетонала с другими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

**Маскировка симптомов основного инфекционного заболевания**

Прием кетопрофена может маскировать важные симптомы инфекции, что может привести к удлинению сроков постановки правильного диагноза, отсроченному началу адекватной терапии и ухудшению исхода инфекционного заболевания. Ухудшение наблюдалось на фоне бактериальной внебольничной пневмонии и при бактериальном осложнении ветряной оспы. В случае назначения кетопрофена при инфекционном заболевании для снижения температуры тела или облегчения боли, рекомендуется обеспечение мониторинга инфекционного заболевания. На амбулаторном этапе, в случае если симптомы сохраняются или ухудшаются, пациенту необходимо обратиться к врачу.

#### **Желудочно-кишечные реакции**

Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с препаратами, способными увеличивать риск появления язвы или кровотечения, например, с пероральными кортикостероидами, антикоагулянтами (напр., варфарином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами, такими как ацетилсалициловая кислота или никорандил (см. раздел 4.5).

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

У пожилых людей чаще возникают неблагоприятные реакции на НПВП, особенно желудочно-кишечное кровотечение и перфорация, которые могут быть смертельными (см. раздел 4.2).

Если у пациентов на фоне лечения Кетоналом возникает желудочно-кишечное кровотечение или язва, лечение препаратом должно быть прекращено.

Риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язв или перфорации увеличивается при повышении доз НПВП, у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), а также у пожилых людей. Лечение этих пациентов следует начинать с самой низкой имеющейся дозы.

Для этих пациентов, а также для пациентов, совместно принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или другие препараты, повышающие риск желудочно-кишечных осложнений, следует рассмотреть назначение комбинированной терапии с защитными лекарственными средствами (напр., мизопростолом или блокаторами протонной помпы) (см. ниже и раздел 4.5).

Согласно эпидемиологическим данным, кетопрофен может быть связан с высоким риском тяжелой желудочно-кишечной токсичности, что характерно для некоторых других НПВП, особенно при приеме высоких доз (см. также разделы 4.2 и 4.3).

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

НПВП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку у них могут возникнуть обострения данных заболеваний (см. раздел 4.8).

#### **Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты**

Клинические исследования и эпидемиологические данные дают основание предполагать, что использование некоторых неселективных НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может быть связано с небольшим повышением риска артериального

тромбоза (например, инфаркта миокарда или инсульта). Для исключения такого риска в отношении кетопрофена данных недостаточно.

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленным диагнозом ишемической болезни сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярным заболеванием лечение кетопрофеном должно проводиться только после тщательной оценки пользы и риска. Подобным образом необходимо поступать и перед назначением длительного лечения пациентам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (напр., артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Сообщалось о повышенном риске развития тромбозов артерий у пациентов, получавших неаспириновые НПВП для купирования периоперационной боли при выполнении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Пациентам с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой и средней степени тяжести требуются соответствующее наблюдение и консультация, поскольку при применении неселективных НПВП сообщалось о задержке жидкости и отеках.

### **Кожные реакции**

Крайне редко описываются связанные с применением НПВП тяжелые кожные реакции (некоторые из них со смертельным исходом), такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). Наибольший риск развития этих реакций имеется в начале курса лечения; в большинстве случаев реакции возникают в первый месяц лечения. Кетонал должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений на слизистых оболочках или других признаках гиперчувствительности.

### **Респираторные нарушения**

Пациенты, страдающие бронхиальной астмой в сочетании с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или полипозом носа, имеют большую вероятность появления аллергических реакций после приема ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных препаратов, чем остальные пациенты. Назначение препарата может вызвать приступ бронхиальной астмы или бронхоспазм, особенно у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту или НПВП (см. раздел 4.3).

### **Гиперкалиемия**

При приеме кетопрофена может возникать гиперкалиемия, особенно у пациентов с диабетом, почечной недостаточностью и/или сопутствующим лечением препаратами, стимулирующими гиперкалиемию (см. раздел 4.5). При подобных обстоятельствах необходимо контролировать уровень калия в плазме.

### **Функция почек**

У пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом и нефротическим синдромом, а также у пациентов, принимающих диуретики, и у пациентов с хронической почечной недостаточностью, особенно пожилых, в начале лечения следует тщательно контролировать функциональное состояние почек. У таких пациентов назначение кетопрофена может вызвать снижение почечного кровотока вследствие угнетения синтеза простагландинов и привести к декомпенсации функции почек.

### **Функция печени**

У пациентов с отклоняющимися от нормы показателями тестов функционального состояния печени или с заболеванием печени в анамнезе следует периодически контролировать уровень трансаминаз крови, особенно во время продолжительной терапии.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Управление Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

В связи с приемом кетопрофена описаны редкие случаи желтухи и гепатита.

### **Другие эффекты**

Как и все нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен благодаря своему противовоспалительному, обезболивающему или жаропонижающему действию может маскировать признаки развития инфекционных заболеваний, такие как повышенная температура тела.

У женщин неселективные НПВП могут снижать фертильность. Поэтому их не рекомендуется применять женщинам, пытающимся забеременеть. У женщин, испытывающих трудности с наступлением беременности или обследующихся по поводу бесплодия, следует рассмотреть отмену кетопрофена.

Лечение следует отменить при появлении нарушений зрения, таких как нечеткость зрения.

Препарат с осторожностью назначают лицам, страдающим алкогольной зависимостью.

Препарат необходимо отменять перед обширными хирургическими вмешательствами.

Капсулы Кетонал 50 мг содержат лактозу (186,10 мг/капсула). Поэтому данный препарат не следует принимать пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы или галактозы.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

#### Нерекомендуемые комбинации препаратов

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

*Антикоагулянты:* повышенный риск кровотечения

- гепарин
- антагонисты витамина К (напр., варфарин)
- ингибиторы агрегации тромбоцитов (напр., тиклопидин, клопидогрель)
- ингибиторы тромбина (напр., дабигатран)
- прямые ингибиторы фактора Ха (напр., аписабан, ривароксабан, эдоксабан)

Если совместное применение кетопрофена с антикоагулянтом неизбежно, требуется пристальное медицинское наблюдение за пациентом.

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

*Метотрексат в дозах, превышающих 15 мг/неделю*

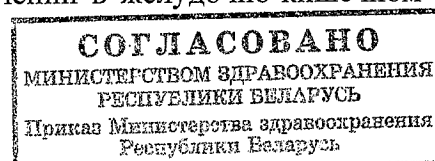
Повышенный риск гематотоксичности метотрексата, особенно если он использовался в высоких дозах (>15 мг/неделю), что вероятно обусловлено вытеснением метотрексата из связи с белками и снижением его почечного клиренса.

#### Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные препараты, которые могут способствовать гиперкалиемии (например, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин, такролимус и триметоприм)

Риск гиперкалиемии может возрастать в случае, когда упомянутые выше препараты вводятся одновременно.

*Диуретики:* у пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с дегидратацией, имеется повышенный риск почечной недостаточности в связи со



снижением почечного кровотока вследствие угнетения синтеза простагландинов. Таким пациентам необходимо адекватно восполнить дефицит жидкости до начала совместного применения таких препаратов, а в начале лечения контролировать функцию почек (см. раздел 4.4).

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

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

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

*Тенофовир:* совместное применение тенофовира дизопроксил фумарата и НПВП может увеличить риск почечной недостаточности.

*Никорандил;* совместное применение никорандила и НПВП может увеличить риск развития серьезных осложнений, например, язв, перфораций или кровотечений в желудочно-кишечном тракте (см. раздел 4.4).

*Сердечные гликозиды:* между кетопрофеном и дигоксином не было продемонстрировано фармакокинетического взаимодействия. Однако при совместном применении препаратов рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, потому что НПВП могут снижать функцию почек и уменьшать почечный клиренс сердечных гликозидов.

*Кортикостероиды:* повышенный риск развития язв или кровотечений в желудочно-кишечном тракте (см. раздел 4.4).

#### Комбинации, которые необходимо учитывать

*Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики)*

Кетопрофен снижает действие антигипертензивных препаратов (угнетение вазодилататорных простагландинов).

*Тромболитики:* повышенный риск кровотечений.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:* повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.4).

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

#### Комбинации, информацию о которых также необходимо принять к сведению

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

#### **4.6 Беременность и кормление грудью**

##### **Беременность**

Угнетение синтеза простагландинов может оказывать негативное влияние на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Согласно эпидемиологическим данным применение ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности связано с повышенным риском выкидыша, развития пороков сердца и гастрошизиса. Абсолютный риск развития врожденных пороков сердечно-сосудистой системы

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

повышался от менее 1% до примерно 1,5%. Полагают, что риск возрастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. Назначение ингибитора синтеза простагландинов у животных приводило к увеличению числа выкидышей до и после имплантации и к повышению эмбрион-фетальной смертности. Кроме того, описана повышенная частота различных врожденных аномалий, включая сердечно-сосудистые, при назначении ингибитора синтеза простагландинов животным в период органогенеза. В первый и второй триместры беременности не следует назначать кетопрофен без крайней необходимости. Если кетопрофен применяется женщиной, пытающейся забеременеть или находящейся на первом или втором триместрах беременности, доза должна быть как можно ниже, а длительность лечения – как можно короче.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландина могут оказывать следующее влияние на плод:

- кардиопульмональная токсичность (с преждевременным заращением Боталлова протока и развитием легочной гипертензии);
- нарушение функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности с олигогидроамнионом.

В конце беременности ингибиторы синтеза простагландина могут следующим образом повлиять на мать и новорожденного:

- вероятность удлинения времени кровотечения – антиагрегантное действие, которое может отмечаться даже при применении очень низких доз препарата;
- угнетение сократительной деятельности матки, приводящее к задержке наступления родов и их удлинению.

Следовательно, применение кетопрофена в третьем триместре беременности противопоказано.

#### **Кормление грудью**

Данные о проникновении кетопрофена в молоко у человека отсутствуют. Не рекомендуется назначать кетопрофен кормящим матерям.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Пациентов необходимо предупредить о том, что данный препарат может вызывать сонливость, головокружение или судороги, и посоветовать им не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами при появлении данных симптомов.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

**При возникновении тяжелых нежелательных реакций лечение должно быть прекращено.**

Нежелательные реакции по классификации «MedDRA» распределены по классам систем органов, по частоте встречаемости и нисходящей тяжести:

*очень частые ( $\geq 1/10$ );*

*частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );*

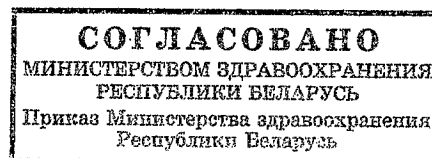
*нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );*

*редкие ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ );*

*очень редкие ( $< 1/10\,000$ );*

*частота не установлена (не может быть установлена по имеющимся данным).*

При применении кетопрофена сообщали о следующих нежелательных реакциях у взрослых.



Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

- Частота не установлена: гипонатриемия, гиперкалиемия (см. раздел 4.4).

Нарушения психики

- Частота не установлена: спутанность сознания, изменчивость настроения.

Нарушения со стороны нервной системы

- Нечастые: головная боль, головокружение, сонливость;
- Редкие: парестезия;
- Частота не установлена: асептический менингит, судороги, дисгевзия, вертиго.

Нарушения со стороны органа зрения

- Редкие: нечеткость зрения (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

- Редкие: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

- Частота не установлена: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

- Частота не установлена: артериальная гипертензия, вазодилатация, васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- Редкие: бронхиальная астма;
- Частота не установлена: бронхоспазм (особенно у пациентов с известной гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП), ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Частые: диспепсия, тошнота, боль в животе, рвота;
- Нечастые: запор, диарея, метеоризм, гастрит;
- Редкие: стоматит, пептическая язва;
- Частота не установлена: обострение язвенного колита и болезни Крона, желудочно-кишечные кровотечения и перфорация, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

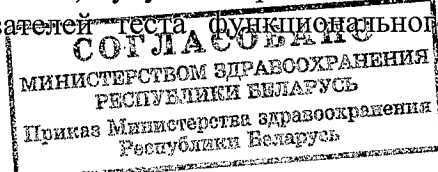
- Нечастые: сыпь, зуд;
- Частота не установлена: реакция фотосенсибилизации, алоpecia, крапивница, ангионевротический отек, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- Нечастые: отек
- Частота не установлена: утомляемость.



Лабораторные и инструментальные данные

- Редкие: повышение массы тела.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения для него непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск». Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

#### 4.9 Передозировка

Описаны случаи передозировки кетопрофена в дозе до 2,5 г. В большинстве случаев наблюдавшиеся симптомы носили доброкачественный характер и ограничивались заторможенностью, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии.

Специального антидота при передозировке кетопрофена не существует. При подозрении на значительную передозировку рекомендуется промывание желудка и проведение симптоматической и поддерживающей терапии с целью устранения дегидратации. Также нужно контролировать диурез и корректировать ацидоз (при развитии такового).

При развитии почечной недостаточности для удаления циркулирующего в крови лекарственного препарата эффективным может оказаться гемодиализ.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

##### Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные пропионовой кислоты.

Код АТХ: M01AE03.

##### Механизм действия

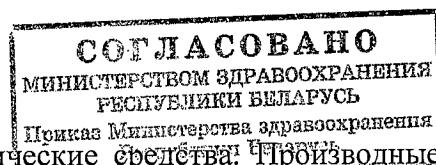
Установлено, что кетопрофен угнетает синтез простагландинов и лейкотриенов, блокируя фермент циклооксигеназу (по крайней мере, два изофермента - циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2)), который катализирует синтез простагландинов в метаболизме арахидоновой кислоты.

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

Механизм жаропонижающего действия кетопрофена неизвестен, возможно, он угнетает синтез простагландинов в центральной нервной системе (вероятнее всего - в гипоталамусе).

Кетопрофен является нестероидным противоревматическим препаратом с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Он используется для облегчения боли при ряде болевых синдромов и для лечения воспалительных, дегенеративных и метаболических ревматических заболеваний.

У некоторых женщин кетопрофен уменьшает симптомы первичной дисменореи, вероятно за счет подавления синтеза и/или эффективности простагландинов.



## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Всасывание

Кетопрофен хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После назначения 100 мг кетопрофена внутрь его пиковая концентрация в плазме (10,4 мкг/мл) достигается за 1 час 22 минуты. Биодоступность кетопрофена после назначения внутрь в дозе 50 мг составляет 90% и линейно возрастает при повышении дозы. Кетопрофен является рацемической смесью, но фармакокинетика двух энантиомеров схожа.

### Распределение

99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с фракцией альбумина. Его объем распределения в тканях составляет 0,1-0,2 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость. Через три часа после назначения 100 мг кетопрофена его концентрация в плазме составляет около 3 мкг/мл, а концентрация в синовиальной жидкости – 1,5 мкг/мл. Через девять часов его концентрация в плазме составляет около 0,3 мкг/мл, а концентрация в синовиальной жидкости – 0,8 мкг/мл. Это означает, что кетопрофен медленно проникает в синовиальную жидкость и также медленно выводится из нее, в то время как его плазменная концентрация снижается дальше. Если кетопрофен принимается с едой, его абсорбция замедляется, а концентрация в плазме снижается незначительно, но при этом его биодоступность не изменяется. После приема внутрь 50 мг кетопрофена во время еды четыре раза в сутки пиковая концентрация, равная 3,9 мкг/мл, достигалась за 1,5 часа по сравнению с 2,0 мкг/мл через два часа при приеме кетопрофена натощак.

Равновесные концентрации кетопрофена устанавливаются через 24 часа после его приема. У пожилых пациентов равновесная концентрация достигалась через 8,7 часа и составляла 6,3 мкг/мл.

### Метаболизм и выведение

Кетопрофен интенсивно метаболизируется печеночными микросомальными ферментами. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится в этой форме из организма. После приема внутрь его плазменный клиренс составляет 1,16 мл/мин/кг. Из-за быстрого метаболизма его биологический период полувыведения составляет всего два часа. До 80% кетопрофена выводится с мочой, главным образом (свыше 90%) в виде глюкуронида кетопрофена, и около 10% выводится с калом.

### Особые группы пациентов

#### С поражением печени

У пациентов с печеночной недостаточностью, вероятно вследствие гипоальбуминемии, концентрация кетопрофена почти удваивается (свободный биологически активный кетопрофен), что требует назначения минимальной суточной дозы, обеспечивающей достаточный терапевтический эффект.

#### С поражением почек

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

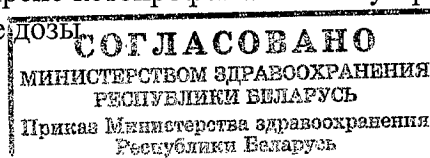
## 5.3 Доклинические исследования безопасности

### Острая токсичность

LD<sub>50</sub> кетопрофена после назначения внутрь составила у мышей 360 мг/кг массы тела, у крыс 160 мг/кг и у морских свинок 1300 мг/кг массы тела. LD<sub>50</sub> кетопрофена в несколько раз выше, чем LD<sub>50</sub> индометацина.

### Токсичность при многократном применении

В течение 4 недель крысам давали внутрь 2 мг, 6 мг или 18 мг кетопрофена на кг массы тела соответственно. 10% животных, получавших 18 мг/кг массы тела, погибли на 6 – 30-е



сутки, а у некоторых отмечались изъязвления слизистой оболочки кишечника. У собак, получавших такую же дозу, описаны только кишечные изъязвления, при этом ни одно животное не погибло. Среди животных, получавших индометацин в дозе 6 мг/кг массы тела, погибла половина; все животные, получавшие 18 мг/кг массы тела, погибли.

В 6-месячном исследовании крысам давали внутрь 3, 6 или 9 мг кетопрофена на кг массы тела. Через восемь недель погибли 53% самцов крыс, получавших 6 мг/кг и 67% самцов и 20% самок крыс, получавших 9 мг/кг. У животных, которые получали 9 мг/кг, плазменные концентрации всех белков снизились, и увеличился вес селезенки и печени. Гистопатологические исследования тканей выживших животных не выявили характерных патологических изменений.

#### **Канцерогенность, мутагенность и влияние на фертильность**

Длительные исследования токсичности на мышах, получавших внутрь до 32 мг кетопрофена на кг массы тела в сутки, не выявили канцерогенных эффектов этого препарата. Тест Эймса также не выявил каких-либо мутагенных свойств. Кетопрофен не влиял на фертильность самцов крыс, которые получали внутрь до 9 мг/кг/сутки. У самок крыс, получавших 6 мг или 9 мг на кг массы тела в сутки, снижалось количество имплантаций. У самцов крыс и собак было обнаружено нарушение сперматогенеза. У собак и самцов обезьян, получавших высокие дозы кетопрофена, наблюдалось снижение массы яичек.

#### **Тератогенность**

Не было показано ни тератогенных эффектов, ни влияния на плод у мышей, получавших кетопрофен в дозе до 12 мг/кг/сутки, и у крыс, получавших до 9 мг/кг/сутки. У кроликов токсичные для материнского организма дозы повреждали плод, но не обладали тератогенностью.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Содержимое капсулы: лактозы моногидрат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный. Оболочка капсулы: желатин, титана диоксид Е 171, краситель голубой VE 131.

#### **6.2 Несовместимость**

Не описана.

#### **6.3 Срок годности**

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

#### **6.4 Особые предосторожности при хранении**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

#### **6.5 Характер и содержимое упаковки**

По 25 капсул во флаконе из темного стекла вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

#### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

#### **6.7 Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.



**7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И  
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Республика Словения), 220141,  
г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49 тел. +375 (17) 396 22 35,  
drugsafety.cis@novartis.com.

