

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ребофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения/концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/2 мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – декскетопрофен.

Каждая ампула содержит: декскетопрофен (в виде декскетопрофена трометамола) – 50,0 мг; *вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе*: натрия хлорид – 8,0 мг, этанол 96 % – 200 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения/концентрат для приготовления раствора для инфузий.

pH от 7,0 до 8,0. Теоретическое значение осмолярности – 270-328 мОсм/л.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- Симптоматическое лечение острого болевого синдрома средней и выраженной интенсивности при невозможности пероральной терапии, например при послеоперационной боли, почечной колике и боли в пояснице. Препарат показан к применению у взрослых.

4.2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Режим дозирования

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.

Побочные действия можно сократить за счет использования наименьшей эффективной дозы в течение минимального времени, необходимого для улучшения состояния (см. в разделе 4.4).

При послеоперационной боли средней и выраженной интенсивности Ребофен можно применять по показаниям в тех же рекомендованных дозах в сочетании с опиоидными анальгетиками (см. в разделе 5.1).

Дети

Препарат Ребофен у детей и подростков не изучался. Поэтому безопасность и эффективность у детей и подростков не установлены и в данной возрастной группе препарат применять не следует.

Пациенты пожилого возраста

Как правило, пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Однако, ввиду физиологического ухудшения функции почек у больных пожилого возраста, уже при нарушении функции почек легкой степени рекомендуется снижение суммарной суточной дозы: общая суточная доза 50 мг (см. в разделе 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

У больных с патологией печени от легкой до средней степени тяжести (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует сократить общую суточную дозу до 50 мг и контролировать функцию печени (см. раздел 4.4). Ребофен противопоказан пациентам с тяжелой дисфункцией печени (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. в разделе 4.3).

Пациенты с нарушениями функции почек

У больных с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина (КК) 60-89 мл/мин) суммарную суточную дозу следует сократить до 50 мг (см. в разделе 4.4) и контролировать функцию почек. Ребофен противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (КК < 59 мл/мин) (см. в разделе 4.3).

Способ применения

Ребофен применяют внутривенно и внутримышечно.

Внутримышечное введение:

- содержимое одной ампулы (2 мл) препарата медленно вводят глубоко в мышцу.

Внутривенное введение:

- внутривенная инфузия: готовый раствор, приготовленный в соответствии с описанием в разделе 6.6, медленно вводят в течение 10-30 минут; раствор нельзя подвергать воздействию естественного дневного света;
- внутривенная инъекция (болюсное введение): при необходимости содержимое одной ампулы (2 мл) вводят внутривенно струйно в течение не менее 15 секунд.

Указания по применению препарата

При применении препарата для инъекций/инфузий внутримышечно или внутривенно в виде болюсного введения раствор следует набрать из цветной ампулы и сразу же ввести (см. также разделы 6.2 и 6.6).

Для внутривенной инфузии раствор следует развести в асептических условиях, не допуская воздействия естественного дневного света (см. разделы 6.3 и 6.6).

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Ребофен противопоказан в следующих случаях:

- при повышенной чувствительности к действующему веществу и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к 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;
- если во время лечения кетопрофеном или фибратами развивались фотоаллергические или фототоксические реакции;
- при наличии в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения или прободения, связанных с предшествующей терапией НПВС;
- пациентам с пептической язвой в активной фазе/желудочно-кишечным кровотечением, или с наличием в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, изъязвления либо перфорации;
- пациентам с хронической диспепсией;
- при другом кровотечении в активной фазе или нарушениях свертываемости крови;
- при болезни Крона или неспецифическом язвенном колите;
- при тяжелой сердечной недостаточности;
- при нарушении функции почек средней или тяжелой степени тяжести (КК < 59 мл/мин);
- при тяжелом нарушении функции печени (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- при геморрагическом диатезе и других нарушениях свертывания крови;
- пациенты, страдающие сильным обезвоживанием (после рвоты, диареи или недостаточного потребления жидкости);
- в третьем триместре беременности и в период грудного вскармливания.

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

4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ.

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

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

Побочные действия можно сократить за счет использования наименьшей эффективной дозы в течение минимального времени, необходимого для улучшения состояния (см. раздел 4.2 и далее – факторы риска со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

В связи с приемом любых НПВП сообщалось о желудочно-кишечных кровотечениях, язвах или прободениях язв, способных представлять угрозу жизни пациента, на протяжении всего периода лечения – как с появлением симптомов-предвестников, так и без них, а также вне зависимости от наличия тяжелой патологии со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе. При развитии желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения Ребофен препарат следует отменить.

Риск желудочно-кишечного кровотечения, образования или перфорации язвы повышается с увеличением дозы НПВС у больных с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), а также у пожилых пациентов.

У пациентов пожилого возраста повышена частота возникновения побочных реакций на нестероидные противовоспалительные препараты, особенно таких, как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язвы, которые могут представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.2). Лечение этих пациентов следует начинать с наименьшей возможной дозы.

НПВС следует с осторожностью назначать больным с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку существует риск обострения данных заболеваний (см. раздел 4.8).

Перед началом лечения декскетопрофена трометамолом и при наличии в анамнезе эзофагита, гастрита и/или язвенной болезни следует – как и в случаях других НПВС – 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 этих пациентов, а также пациентов, которые нуждаются в сопутствующем лечении аспирином в низких дозах или в приеме других препаратов, увеличивающих риск возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть возможность применения комбинированной терапии с препаратами-протекторами, например, мизопростолом или ингибиторами протонных насосов (см. далее, а также раздел 4.5).

Пациенты, особенно пожилого возраста, у которых в анамнезе имели место токсические реакции со стороны ЖКТ, должны сообщать – особенно на начальных этапах лечения – обо всех необычных абдоминальных симптомах (в особенности о желудочно-кишечных кровотечениях).

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам, одновременно принимающим препараты, которые могут увеличить риск возникновения язвы или кровотечения: пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, например варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антиагреганты, такие как аспирин (см. раздел 4.5).

Со стороны почек

Больным с нарушением почечной функции препарат следует назначать с осторожностью, поскольку на фоне применения НПВС возможно ухудшение функции почек, задержка жидкости в организме и отеки. Ввиду повышенного риска нефротоксичности препарат

следует назначать с осторожностью при лечении диуретиками, а также тем пациентам, у которых возможно развития гиповолемии.

Во время лечения организм должен получать достаточно жидкости во избежание обезвоживания, которое может привести к усилению токсического действия на почки.

Как все НПВС, препарат способен повышать концентрацию азота мочевины и креатинина в плазме крови. Подобно другим ингибиторам синтеза простагландинов, его применение может сопровождаться побочными действиями со стороны почек, приводящими к гломерулонефриту, интерстициальному нефриту, папиллярному некрозу, нефротическому синдрому и острой почечной недостаточности.

Пожилые люди сильнее подвержены нарушениям функции почек (см. раздел 4.2).

Со стороны печени

Следует соблюдать осторожность пациентам с нарушением функции печени.

Аналогично другим НПВС, лекарственный препарат 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.

Пациенты пожилого возраста чаще страдают нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Пациентам с артериальной гипертонией и/или застойной сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести необходим контроль и рекомендации, так как при лечении НПВП имели место задержка жидкости в тканях и образование отеков. Особую осторожность необходимо соблюдать при лечении больных с заболеваниями сердца в анамнезе, в частности, с предшествующими эпизодами сердечной недостаточности, поскольку на фоне применения препарата повышается риск развития сердечной недостаточности.

Клинические исследования и эпидемиологические данные позволяют предположить, что на фоне применения некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и в течение длительного времени) может немного увеличиваться риск развития артериальных тромбозов (например, инфаркт миокарда или инсульт). Данных для исключения такой опасности при применении декскетопрофена трометамола недостаточно.

Следовательно, в случаях неконтролируемой артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий и/или сосудов головного мозга декскетопрофена трометамол следует назначать только после тщательной оценки состояния больного. Столь же тщательное рассмотрение состояния должно быть выполнено перед началом длительного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистого заболевания (например, при артериальной гипертонии, гиперлипидемии, сахарном диабете, при курении).

Неселективные НПВС способны уменьшать агрегацию тромбоцитов и увеличивать время, кровотечения за счет подавления синтеза простагландинов. Совместное применение декскетопрофена трометамола и низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах в послеоперационный период изучалось в ходе контролируемых клинических исследований – влияния на показатели коагуляции не обнаружено. Тем не менее, больные, которые получают лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например варфарин, другие кумарины или гепарины, совместно с декскетопрофена трометамолом, должны находиться под тщательным наблюдением врача (см. раздел 4.5).

Пожилые люди сильнее подвержены нарушениям функции сердечно-сосудистой системы (см. раздел 4.2).

Кожные реакции

Во взаимосвязи с применением НПВС описаны очень редкие случаи тяжелых кожных реакций, иногда со смертельным исходом, например, эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. По всей видимости, самый

высокий риск развития токсических кожных реакций в начальный период терапии, поскольку в большинстве случаев кожные реакции развиваются в течение первого месяца лечения. При появлении кожной сыпи, признаков поражения слизистых или других симптомов гиперчувствительности Ребофен следует отменить.

Дополнительная информация

Особая осторожность требуется пациентам с:

- врожденным нарушением обмена порфиринов (например, острая перемежающаяся порфирия);
- обезвоживанием;
- сразу после серьезной операции.

Если врач считает, что длительное применение декскетопрофена необходимо, следует регулярно контролировать функцию печени и почек.

В очень редких случаях наблюдались тяжелые острые реакции гиперчувствительности (например, анафилактический шок). При первых признаках развития тяжелых реакций гиперчувствительности после приема Ребофена лечение следует прекратить. В зависимости от симптомов, любое необходимое в таких случаях лечение должно проводиться под наблюдением врача-специалиста.

Пациенты, страдающие астмой в сочетании с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или полипами носа, подвержены более высокому риску аллергии на ацетилсалициловую кислоту и/или НПВС, чем остальное население. Назначение данного препарата может вызывать приступы астмы или бронхоспазм, особенно у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту или НПВС (см. раздел 4.3).

В исключительных случаях возможно развитие тяжелых инфекционных осложнений со стороны кожи и мягких тканей на фоне ветряной оспы. До настоящего времени данных, позволяющих исключить роль НПВС в усугублении этого инфекционного процесса, получено не было. Поэтому при ветряной оспе прием препарата рекомендуется избегать.

Ребофен следует с осторожностью вводить больным, страдающим нарушением кроветворения, системной красной волчанкой и смешанными заболеваниями соединительной ткани.

Маскировка симптомов сопутствующих инфекционных заболеваний

Прием препарата Ребофен может маскировать симптомы инфекционного заболевания, что может привести к задержке начала соответствующего лечения и, как следствие, к ухудшению исхода инфекционного заболевания. Это наблюдалось при внебольничной бактериальной пневмонии, и осложнениях бактериальной природы при ветряной оспе. При приеме препарата Ребофен с целью обезболивания, вызванного инфекцией, рекомендуется наблюдение за течением инфекционного заболевания. Во внебольничных условиях пациент должен проконсультироваться с врачом, если симптомы сохраняются или происходит их усугубление.

Описаны отдельные случаи активизации инфекционных процессов, локализующихся в мягких тканях, в период применения НПВС. Таким образом, если во время терапии появляются или усугубляются симптомы бактериальной инфекции, пациентам рекомендуется немедленно обратиться к врачу.

В каждой ампуле Ребофена содержится 200 мг этанола, что соответствует 5 мл пива или 2,08 мл вина на дозу. 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.

Противопоказан при алкоголизме.

Ребофен содержит менее 1 ммоль (23 мг) на дозу, т.е. можно считать, что практически не содержит натрия.

Дети

Безопасность применения у детей и подростков не подтверждена.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

Далее описаны общие виды взаимодействия для всех НПВС.

С препаратом не рекомендуется сочетать следующие лекарственные препараты:

- другие НПВС, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и салицилаты в высоких дозах (> 3 г/сут.). При совместном применении нескольких НПВС повышается риск развития язвы и желудочно-кишечного кровотечения вследствие взаимно усиливающего действия этих препаратов;
- антикоагулянты: НПВС усиливают действие антикоагулянтов, например, варфарина (см. раздел 4.4), вследствие высокой степени связывания декскетопрофена с белками плазмы, а также подавления функции тромбоцитов и повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Если совместное применение необходимо, оно должно проходить под тщательным наблюдением врача и контролем лабораторных показателей;
- гепарины: возрастает риск кровотечения (ввиду ингибирования функции тромбоцитов и повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта). Если совместное применение необходимо, оно должно проходить под тщательным наблюдением врача и контролем лабораторных показателей;
- кортикостероиды: повышается риск развития язвы и желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.4);
- литий (описано для нескольких НПВС): НПВС повышают уровень лития в крови, что может привести к интоксикации (снижению выведения лития почками). Поэтому в начале применения декскетопрофена, при коррекции дозы и отмене препарата необходим контроль концентрации лития;
- метотрексат в высоких дозах (не менее 15 мг в неделю). За счет уменьшения почечного клиренса метотрексата на фоне применения противовоспалительных препаратов в целом усиливается его вредное воздействие на систему крови;
- производные гидантоина и сульфонамиды: возможно усиление токсических свойств этих веществ.

Следующие комбинации рекомендуется применять с осторожностью:

- диуретики, ингибиторы АПФ, антибиотики-аминогликозиды и антагонисты рецепторов ангиотензина II: Декскетопрофен может ослаблять действие диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, при обезвоживании или у пожилых пациентов с нарушением почечной функции) применение препаратов, оказывающих подавляющее действие на циклооксигеназу, совместно с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или антибиотиками-аминогликозидами может усугубить состояние, что, как правило, носит обратимый характер. При назначении декскетопрофена в сочетании с каким-либо диуретиком необходимо убедиться, что пациент не обезвожен, а в начале лечения следует контролировать функцию почек (см. раздел 4.4);
- метотрексат в низких дозах (менее 15 мг в неделю): за счет уменьшения почечного клиренса метотрексата на фоне применения противовоспалительных препаратов усиливается его вредное воздействие на систему крови в целом. В первые недели совместного применения необходимо еженедельно делать анализ крови. Даже при незначительном нарушении функции почек, а также у больных пожилого возраста лечение следует проводить под строгим наблюдением врача;
- пентоксифиллин: повышается риск кровотечения. Необходимо усилить контроль и чаще проверять такой показатель как время кровотечения;
- зидовудин: существует риск усиления токсического воздействия на эритроциты за счет влияния на ретикулоциты, 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;

- препараты сульфонилмочевины: НПВС способны усиливать гипогликемическое действие сульфонилмочевины за счет замещения их в соединениях с белками плазмы.

Следует учесть следующие комбинации:

- бета-блокаторы: НПВС способны ослаблять их антигипертензивное действие за счет подавления синтеза простагландинов;
- циклоспорин и такролимус: возможно усиление нефротоксичности за счет воздействия НПВС на почечные простагландины. При комбинированной терапии следует контролировать функцию почек;
- тромболитические препараты: повышается риск кровотечения;
- антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышается риск желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.4);
- пробенецид: возможно увеличение концентрации декскетопрофена в плазме, что, вероятно, обусловлено подавлением канальцевой секреции и конъюгации препарата с глюкуроновой кислотой и требует коррекции дозы декскетопрофена;
- сердечные гликозиды: НПВС способны увеличивать концентрацию гликозидов в плазме;
- мифепристон: существует теоретический риск изменения эффективности мифепристона под действием ингибиторов простагландинсинтазы. Ограниченные сведения позволяют предположить, что совместное введение НПВС в один день с простагландином не оказывает неблагоприятного воздействия на эффекты мифепристона или простагландина относительно созревания шейки матки или сократимости матки, и не снижает клиническую эффективность средств для медикаментозного прерывания беременности.
- антибиотики хинолонового ряда: результаты исследований на животных показали, что при применении производных хинолона в высоких дозах в сочетании с НПВС повышается риск развития судорог.
- Тенофовир: при совместном приеме с НПВС может повышаться концентрация азота мочевины и креатинина в плазме крови – поэтому для оценки возможного влияния совместного применения данных лекарственных средств необходимо проводить контроль функции почек.
- Деферасирокс: при совместном приеме с НПВС может повышаться, риск токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт. При применении данных препаратов совместно с деферасироксом необходимо тщательное медицинское наблюдение.
- Пеметрексед: при совместном приеме с НПВС может снижаться выведение пеметрекседа; поэтому при применении НПВС в высоких дозах необходимо проявлять особую осторожность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать одновременного приема пеметрекседа и НПВС в течение двух дней до и двух дней после приема пеметрекседа.

4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ.

Ребофен противопоказан в третьем триместре беременности и в период лактации (см. раздел 4.3).

Беременность

Подавление синтеза простагландинов может неблагоприятно влиять на беременность и/или развитие зародыша и плода. Согласно результатам эпидемиологических исследований, на ранних сроках беременности применение препаратов, подавляющих синтез простагландинов, увеличивает риск выкидыша, возникновения у плода порока сердца и незаращения передней брюшной стенки. Так, абсолютный риск развития аномалий сердечно-сосудистой системы возрастал с < 1% до, приблизительно, 1,5 %. Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и длительности применения. У животных применение ингибитора синтеза простагландина способствовало повышению риска пре- и постимплантационных потерь и увеличению эмбриофетальной смертности. Кроме того, у животных, получавших ингибиторы синтеза простагландинов в период органогенеза, возрастала частота появления пороков развития плода, в том числе аномалий сердечно-сосудистой системы. Тем не менее,

исследования декскетопрофена трометамола на животных признаков токсичности в отношении органов репродукции не выявили (см. раздел 5.3).

Применение декскетопрофена с 20-й недели и в более поздние сроки беременности вызывает развитие нарушений функции почек у плода, что может привести к уменьшению количества околоплодных вод (олигогидрамниону). Данные неблагоприятные исходы могут наблюдаться вскоре после начала применения препарата и обычно являются обратимыми после прекращения терапии.

Назначение декскетопрофена трометамола в первом и втором триместре беременности возможно только тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. При назначении декскетопрофена трометамола женщинам, планирующим беременность, либо в первый и второй триместр беременности следует выбирать наименьшую возможную дозу при минимальной длительности лечения.

Начиная с 20-й недели беременности, после применения декскетопрофена в течение нескольких дней, следует проводить антенатальный мониторинг олигогидрамниона. При обнаружении маловодия, следует прекратить прием декскетопрофена.

На фоне применения ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода возможны следующие отклонения:

- проявления сердечно-легочной токсичности (например, преждевременное закрытие артериального протока и гипертензия в системе легочной артерии);
- дисфункция почек, которая может прогрессировать и перейти в почечную недостаточность с олигогидрамнионом.

В конце беременности у матери и у новорожденного возможны следующие явления:

- увеличение времени кровотечения – эффект ингибирования агрегации тромбоцитов, возможный даже при применении препарата в очень низких дозах;
- подавление сократительной активности матки, приводящее к запаздыванию, или задерживанию родовой деятельности.

Кормление грудью

Сведений о переходе декскетопрофена в материнское молоко нет.

Фертильность

Как все НПВС, декскетопрофена трометамол может снижать женскую фертильность, поэтому его не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. У женщин, у которых имеются проблемы с зачатием или проходящих обследование на предмет бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены декскетопрофена трометамола.

4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ 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.

4.8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости.

Категории частоты определяются по следующей классификации: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; очень редко – нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – отек гортани; очень редко – анафилактические реакции (в том числе анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания: редко – гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия, анорексия.

Психические нарушения: нечасто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головные боли, головокружение, сонливость; редко – парестезии, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – размытость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: редко – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: редко – экстрасистолия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – артериальная гипотония, приливы; редко – артериальная гипертония, тромбоз поверхностных вен.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – брадикардия; очень редко – бронхоспазм, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота; нечасто – боль в животе, диспепсия, диарея, запор, кровавая рвота, сухость во рту; редко – язвенная болезнь, кровотечение или прободение (см. раздел 4.4); очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко повреждение клеток печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани: нечасто – дерматит, сыпь, кожный зуд, гипергидроз; редко – крапивница, акне; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, отек лица, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – ригидность мышц, скованность в суставах, мышечные судороги, боли в спине.

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – нарушение менструального цикла, нарушение функции предстательной железы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – боли в месте инъекции, реакции в месте инъекции (в том числе воспаление, гематома, кровотечение); нечасто – лихорадка, утомление, боли, озноб; редко – дрожь, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – отклонения в печеночных пробах.

Дополнительная информация

Желудочно-кишечные явления: чаще всего наблюдаются побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, возможно развитие язвенной болезни, перфорации или желудочно-кишечного кровотечения, иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых пациентов (см. раздел 4.4). На фоне применения препарата сообщалось о появлении тошноты, рвоты, диареи, метеоризма, запора, диспептических явлений, боли в животе, мелены, кровавой рвоты, язвенного стоматита, обострения колита и болезни Крона (см. раздел 4.4). Менее часто наблюдались гастриты. Также отмечены отеки, артериальная гипертония и сердечная недостаточность.

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).

Возможны буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, возникают очень редко.

Согласно результатам клинических исследований и эпидемиологическим данным, применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и в течение длительного времени, может сопровождаться некоторым увеличением риска развития патологии, вызванной тромбозом артерий (например, инфаркта миокарда или инсульта) (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых

нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <http://www.rceth.by>).

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а;

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17)242-00-29; факс: +375(17)242-00-29;

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by;

<http://www.rceth.by>.

4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА.

Симптоматика передозировки неизвестна. Аналогичные лекарственные препараты 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 клиническим состоянием пациента.

Декскетопрофена трометамол удаляется из органов с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Производные пропионовой кислоты

Код АТХ: M01AE17.

Декскетопрофена трометамол представляет собой трометаминовую соль (S)-(+)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты. Это болеутоляющий, противовоспалительный, жаропонижающий лекарственный препарат, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

Механизм действия

Механизм действия 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, PGF_{2α}, 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.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирующее действие декскетопрофена в отношении активности циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 продемонстрировано у лабораторных животных и у людей.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования при разных видах боли показали, что декскетопрофена трометамол обладает выраженной анальгетической активностью.

Болеутоляющее действие декскетопрофена трометамола при внутримышечном и внутривенном введении больным, испытывающим боли средней и выраженной интенсивности, изучали при разных видах боли в ходе хирургического вмешательства (ортопедические и гинекологические операции, операции на органах брюшной полости), а также при костно-мышечных болях (острая боль в пояснице) и почечной колике.

В ходе проведенных исследований анальгетический эффект препарата наступал быстро, достигая максимума в течение первых 45 минут. Длительность болеутоляющего действия после применения 50 мг декскетопрофена, как правило, составляет 8 ч.

Клинические исследования показали, что декскетопрофен трометамол при внутримышечном и внутривенном введении позволяет существенно сократить дозу опиатов при их совместном применении с целью купирования послеоперационной боли. Если больным, получавшим для

купирования послеоперационной боли морфин с помощью устройства для контролируемого пациентом обезболивания, назначали еще и декскетопрофен, им требовалось значительно меньше морфина (на 30-45 %), чем в группе плацебо.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Абсорбция

После внутримышечного введения декскетопрофена трометамолу человеку максимальная концентрация достигается примерно через 20 минут (10-45 мин). Показано, что и при однократном внутримышечном, и при однократном внутривенном введении 25-50 мг препарата площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) пропорциональна дозе.

Распределение

Аналогично другим лекарственным препаратам с высокой степенью связывания с белками плазмы (99 %), объем распределения составляет в среднем менее 0,25 л/кг. Период полураспределения составляет приблизительно 0,35 ч, а период полувыведения – 1-2,7 ч.

Фармакокинетические исследования многократного применения препарата показали, что C_{max} и AUC после последнего внутримышечного и внутривенного введения не отличаются от показателей после однократного применения, что свидетельствует об отсутствии кумуляции лекарственного вещества.

Биотрансформация и выведение

После введения декскетопрофена трометамолу в моче обнаруживается только оптический изомер S-(+), что свидетельствует об отсутствии трансформации препарата в оптический изомер R-(–) у человека.

Выведение декскетопрофена в основном происходит путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с последующим выведением почками.

Пожилые пациенты

После введения однократных и многократных доз степень воздействия препарата на здоровых испытуемых пожилого возраста (65 лет и старше) была гораздо выше (до 55 %), чем на молодых добровольцев, однако статистически значимых различий в максимальной концентрации и времени ее достижения не наблюдалось. Средний период полувыведения после однократных и повторных доз увеличивался (до 48 %), а определяемый суммарный клиренс сокращался.

5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ.

Стандартные доклинические исследования – исследования фармакологической безопасности, исследования генотоксичности и иммунофармакологические исследования – особой опасности для человека, не выявили. Изучение хронической токсичности на мышах и обезьянах позволило определить максимальную дозу препарата, не вызывающую побочных действий, которая в 2 раза выше дозы, рекомендованной человеку. У обезьян при введении препарата в более высоких дозах основным нежелательным действием была кровь в кале, снижение прироста массы тела, а при самой высокой дозе – патология со стороны желудочно-кишечного тракта в виде эрозий. Эти эффекты проявлялись при дозах, при которых воздействие препарата было в 14-18 раз выше, чем при максимальной дозе, рекомендуемой для применения у человека.

Как все НПВС, декскетопрофена трометамол способен привести к гибели эмбриона или плода у животных за счет непосредственного влияния на его развитие, либо опосредованно, за счет повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт организма матери.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Натрия хлорид – 8 мг;

натрия гидроксид (для корректировки pH);

этанол 96 % – 200 мг;



вода для инъекций.

6.2 НЕСОВМЕСТИМОСТЬ.

Взаимодействие с другими препаратами указано в разделе 4.5.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать в малых объемах (например, в шприце) с растворами дофамина, прометазина, пентазоцина, петидина и гидроксизина, т.к. в результате в растворе образуется осадок.

Растворы для инфузии, приготовленные в соответствии с разделом 6.6, смешивать с прометaziном и пентазоцином нельзя.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 СРОК ГОДНОСТИ.

3 года.

Раствор, приготовленный в соответствии с рекомендациями в разделе 6.6, сохраняет свои химические свойства в течение 24 ч при температуре 25 °С при условии, что он защищен от воздействия естественного дневного света.

С учетом аспекта микробиологической чистоты раствор следует использовать сразу после приготовления. В дальнейшем ответственность за условия и продолжительность хранения и использования ложится на медицинского работника. Как правило, раствор хранится не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С, кроме тех случаев, когда его приготовили в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ.

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

Условия хранения для приготовленного раствора см. раздел 6.3

6.5 ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ.

2 мл лекарственного препарата в ампулах из светозащитного стекла. На верхнюю часть ампулы нанесены две линии черного цвета. На горловину ампулы нанесена белая точка излома.

5 ампул помещают в разделитель из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 разделителя вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ РАБОТЫ С НИМ

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать установленном порядке.

Способ приготовления

Ребофен можно смешивать в малых объемах (например, в шприце) с инъекционными растворами гепарина, лидокаина, морфина и теofilлина.

Для применения в форме внутривенной инфузии содержимое одной ампулы препарата Ребофен (2 мл) разводят в 30-100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера-лактата. Инфузию готовят в асептических условиях, не допуская воздействия естественного дневного света (см. также раздел 6.3). Приготовленный раствор должен быть прозрачным.

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

При хранении разведенных растворов препарата Ребофен в полиэтиленовых пакетах или в приспособлениях для введения из этилвинилацетата (ЭВА), пропионата целлюлозы (ПЦ), полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) и поливинилхлорида (ПВХ) изменения содержания действующего вещества вследствие сорбции не наблюдалось. Ребофен предназначен для однократного применения, поэтому остатки готового раствора выливают. Перед введением следует убедиться, что раствор прозрачен и бесцветен: раствор, содержащий твердые частицы, использовать нельзя.



6.7 УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА

Общая характеристика лекарственного препарата Ребофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения/концентрат для приготовления раствора для инфузий доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>