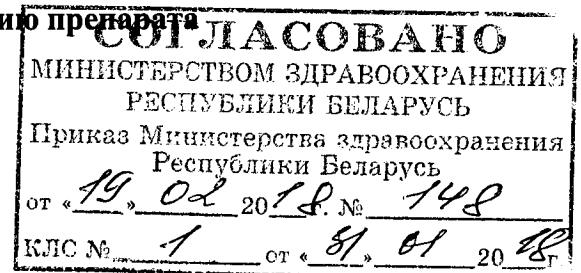


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

КЕЙВЕР®
(KEYWER)



Название лекарственного средства: Кейвер®

Общая характеристика: dexketoprofen.

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета с риской на одной стороне, покрытые оболочкой.

Состав лекарственного средства:

действующее вещество:

1 таблетка содержит декскетопрофена (в виде декскетопрофена трометамола) 25 мг;

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, глицерол дистеарат;

состав оболочки Аквариус Prime BAP218010 white: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой.

Код классификации лекарственного средства

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные пропионовой кислоты.

Код АТС M01A E17.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Декскетопрофена трометамол – это соль пропионовой кислоты, которая оказывает анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие и принадлежит к классу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Механизм его действия базируется на уменьшении синтеза простагландинов за счет угнетения циклооксигеназы. В частности, тормозится превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды PGG₂ и PGH₂, из которых образуются простагландины PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, а также простациклин PGI₂ и тромбоксаны TxA₂ и TxB₂. Кроме этого, угнетение синтеза простагландинов может влиять на другие медиаторы воспаления, такие как кинины, что может также опосредованно влиять на основное действие препарата. Угнетающее действие декскетопрофена трометамола на изоэнзимы циклооксигеназы COX-1 и COX-2 было выявлено у животных и людей.

Клинические исследования показали, что декскетопрофена трометамол оказывает эффективное обезболивающее действие, которое развивается через 30 минут после применения препарата и длится 4-6 часов.

Фармакокинетика

После перорального применения декскетопрофена трометамола максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в среднем через 30 минут (15-60 мин). Время распределения и период полувыведения декскетопрофена трометамола составляют 0,35 и 1,65 часа соответственно. За счет высокой степени связывания с белками плазмы крови (99 %) средний объем распределения декскетопрофена трометамола составляет менее 0,25 л/кг. Выведение декскетопрофена трометамола происходит в основном за счет глюкуронизации и последующего выведения почками. После применения декскетопрофена трометамола в моче определяется только S-(+)-энантиомер, что доказывает отсутствие его инверсии в R-(+)-энантиомер в организме человека. При исследовании фармакокинетики многократных доз было показано, что после последнего

применения декскетопрофена трометамола значение площади под кривой биодоступности (ППК) было не выше, чем после его однократного применения, что доказывает отсутствие кумуляции препарата. При применении декскетопрофена трометамола вместе с пищей значения ППК не изменяются, однако значение C_{max} снижается, а также уменьшается скорость всасывания (увеличивается t_{max}).

9221 - 2018

Показания к применению

Симптоматическая терапия боли от легкой до умеренной степени, например, мышечно-скелетной боли, болезненных менструаций (дисменореи), зубной боли.

Способ применения и дозировка

Таблетка может быть поделена на равные половинки.

Взрослым

В зависимости от вида и интенсивности боли рекомендуемая доза составляет 12,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки, покрытой оболочкой) каждые 4-6 часов или 25 мг (1 таблетка, покрытая оболочкой) каждые 8 часов. Суточная доза не должна превышать 75 мг. Нежелательные явления можно свести к минимуму путем применения минимально эффективных доз в течение как можно более короткого промежутка времени, необходимого для устранения симптомов. Кейвер® не предназначен для длительной терапии; лечение продолжается, пока есть симптомы. Одновременный прием пищи уменьшает скорость всасывания действующего вещества, поэтому препарат рекомендуется принимать не менее чем за 30 минут до еды, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

Пациентам пожилого возраста

Рекомендуется начинать лечение с низких доз. Суточная доза составляет 50 мг. При хорошей переносимости препарата дозу можно повысить до обычной.

При нарушениях функции печени легкой и умеренной степени тяжести

Лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы и под строгим наблюдением врача. Суточная доза составляет 50 мг.

При нарушениях функции почек легкой степени тяжести

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) начальную суточную дозу следует уменьшить до 50 мг.

Кейвер® таблетки не должны использоваться пациентами с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл / мин).

Применение у детей и подростков

Исследований влияния декскетопрофена у детей и подростков не проводилось. Таким образом, Кейвер® не должен использоваться у детей и подростков, так как его безопасность и эффективность не были установлены.

Нежелательные реакции

| Система органов | Часто (1-10 %) | Нечасто (0,1-1 %) | Редко (0,01-0,1 %) | Очень редко/ отдельные случаи (< 0,01 %) |
|--|-------------------|--------------------------|-----------------------|--|
| Со стороны системы крови и лимфатической системы | — | — | — | Нейтропения, тромбоцитопения |
| Со стороны иммунной системы | — | — | Отек гортани | Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок |
| Со стороны обмена веществ | — | — | Отсутствие аппетита | |
| Со стороны психики | — | Бессонница, беспокойство | — | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Со стороны нервной системы | – | Головная боль, головокружение, сонливость | Парестезии, синкопе | |
| Со стороны органов зрения | – | – | – | Размытость зрения |
| Со стороны органов слуха и вестибулярные расстройства | – | Вертиго | – | Шум в ушах |
| Со стороны сердца | – | Пальпитация | – | Тахикардия |
| Со стороны сосудистой системы | – | Вегето-сосудистые пароксизмы | Артериальная гипертензия | Артериальная гипотензия |
| Со стороны дыхательной системы | – | – | Брадикапноэ | Бронхоспазм, диспноэ |
| Со стороны пищеварительного тракта | Тошнота и/или рвота, боль в животе, диарея, диспепсия | Гастрит, запор, сухость во рту, метеоризм | Язвенная болезнь, кровотечение из язвы или ее перфорация | Панкреатит |
| Со стороны печени | – | – | Гепатит | Гепатоцеллюлярные повреждения |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | – | Сыпь | Крапивница, акне, повышенная потливость | Синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла, зуд, ангионевротический отек лица, фотосенсибилизация |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата | – | – | Боль в спине | – |
| Со стороны мочевыделительной системы | – | – | Острая почечная недостаточность, полиурия | Нефрит или нефротический синдром |
| Со стороны репродуктивной системы | – | – | Нарушения менструального цикла, нарушения функции предстательной железы | – |
| Нарушения общего характера | – | Утомляемость, боль, астения, ригидность мышц, недомогание | Периферический отек | – |
| Лабораторные показатели | – | – | Отклонение показателей функции печени | – |

Чаще наблюдаются нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта. Так, возможно развитие язвенной болезни, перфорации или кровотечения, иногда с летальным исходом, особен-

но у пациентов пожилого возраста. По имеющимся данным, на фоне применения препарата могут возникать тошнота, рвота, диарея, метеоризм, запор, диспепсия, боль в животе, мелена, рвота с примесью крови, язвенный стоматит, обострение колита, болезнь Крона. Реже наблюдается гастрит. Также на фоне применения НПВС могут иметь место отеки, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Как и в случае применения других НПВС, возможно развитие асептического менингита, который главным образом возникает у пациентов системной красной волчанкой или смешанным коллагенозом, и реакции со стороны крови (пурпура, гипопластическая и гемолитическая анемия, редко – агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга).

Возможны буллезные реакции, в том числе синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко).

Согласно результатам клинических исследований и эпидемиологическим данным, применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и в течение длительного времени, несколько повышает риск развития патологии, вызванной тромбозом артерий (например, инфаркта миокарда или инсульта).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к декскетопрофену, любому другому нестероидному противовоспалительному средству или к вспомогательным веществам препарата.
- Применение пациентам, у которых вещества с подобным механизмом действия, например, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, вызывают приступы бронхиальной астмы, бронхоспазм, острый ринит или приводят к развитию полипов в носу, крапивнице или ангионевротическому отеку.
- Активная фаза язвенной болезни/кровотечение в пищеварительном тракте или подозрение на их наличие, рецидивирующее течение язвенной болезни/кровотечения в пищеварительном тракте в анамнезе (не менее 2 подтвержденных фактов язвы или кровотечения), а также хроническая диспепсия.
- Кровотечение или перфорация в пищеварительном тракте в анамнезе, связанные с применением НПВС.
- Кровотечение в пищеварительном тракте, другие кровотечения в активной фазе или повышенная кровоточивость.
- Болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.
- Бронхиальная астма в анамнезе.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин).
- Тяжелое нарушение функции печени (10-15 баллов по шкале Чайлда – Пью).
- Геморрагический диатез или другие нарушения свертывания крови.
- Во время третьего триместра беременности и в период лактации.
- Известные фототоксические и фотоаллергические реакции во время лечения кетопрофеном или фибратами.
- Тяжелое обезвоживание организма (обусловленное рвотой, диареей или недостаточным потреблением жидкости).

Передозировка

Симптоматика передозировки неизвестна. Аналогичные лекарственные средства вызывают нарушения со стороны пищеварительного тракта (рвота, анорексия, боли в животе) и нервной системы (сонливость, вертиго, дезориентация, головная боль).

Лечение

При случайной передозировке следует немедленно начать симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием пациента. Если взрослый пациент или ребенок принял дозу больше 5 мг/кг массы тела, в течение 1 часа нужно применять активированный уголь. Для выведения декскетопрофена можно применять гемодиализ.

Меры предосторожности

Кейвер® применять с осторожностью пациентам с аллергическими реакциями в анамнезе. Следует избегать одновременного применения препарата с другими НПВС, в том числе с ингибиторами циклооксигеназы-2. Нежелательные явления препарата можно свести к минимуму путем применения минимально эффективных доз в течение как можно более короткого промежутка времени, необходимого для устранения симптомов.

Нарушения со стороны желудочно – кишечного тракта

При применении препаратов класса НПВС в пищеварительном тракте могут развиваться пептические язвы с перфорацией и кровотечением или без них (даже с летальным исходом). Эти нежелательные явления могут возникнуть в любой период лечения как с симптомами-предвестниками, так и без них, независимо от наличия в анамнезе тяжелых нарушений со стороны пищеварительного тракта. Если при применении декскетопрофена развилось желудочно-кишечное кровотечение или пептическая язва, терапию препаратом следует немедленно прекратить.

Риск развития вышеупомянутых нежелательных явлений повышается пропорционально увеличению дозы НПВС, а также у пациентов с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и у лиц пожилого возраста. Во время применения препарата врач должен тщательно наблюдать за состоянием пациентов, учитывая возможное появление желудочно-кишечных кровотечений. Перед началом применения декскетопрофена трометамола при наличии в анамнезе пациента эзофагита, гастрита и/или язвенной болезни следует, как и в случае с другими НПВС, удостовериться, что эти заболевания находятся в стадии ремиссии. Пациентам с симптомами патологии пищеварительного тракта и с заболеваниями пищеварительного тракта в анамнезе необходимо наблюдение для выявления возможных нарушений со стороны пищеварительного тракта, особенно кровотечения.

Для уменьшения риска развития нежелательных реакций со стороны пищеварительного тракта врач может назначить лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта (мизопростол, ингибиторы протонного насоса). Это также касается пациентов, нуждающихся в сопутствующем назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты или других средств, которые повышают риск развития осложнений со стороны пищеварительной системы. Пациентов следует проинформировать, что в случае появления любого дискомфорта в области живота (в первую очередь – желудочно-кишечных кровотечений), особенно в начале лечения, они должны сообщать врачу.

Нарушения функции почек

Следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек. У этих пациентов использование НПВС может привести к ухудшению функции почек, задержке жидкости и появлению отеков. Следует соблюдать осторожность при применении декскетопрофена у пациентов, применяющих диуретики и склонных к гиповолемии, поскольку существует повышенный риск нефротоксического действия препарата.

Во время лечения необходимо обеспечить адекватное потребление жидкости для предотвращения обезвоживания и, возможно, ассоциированного с ним усиления почечной токсичности.

Как и все НПВС, декскетопрофен может повысить уровень азот мочевины и креатинина. Как и при применении других ингибиторов синтеза простагландинов, это может быть связано с неблагоприятным воздействием на почечную систему, которое может приводить к гломерулярному нефриту, интерстициальному нефриту, почечному папиллярному некрозу, нефротическому синдрому и острой почечной недостаточности.

Пожилые пациенты чаще страдают от нарушения функции почек.

Нарушения функции печени

Следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

Как и при применении других НПВС, прием декскетопрофена может вызвать кратковременное незначительное увеличение некоторых печеночных показателей, а также значительное повышение уровня АЛТ и АСТ. При соответствующем увеличении указанных показателей терапию следует прекратить.

Пожилые пациенты чаще страдают от нарушения функции печени.

Сердечно-сосудистая система и мозговое кровообращение

Необходим соответствующий мониторинг и рекомендации пациентам с артериальной гипертензией в анамнезе и/или сердечной недостаточностью легкой или средней тяжести.

Особая осторожность требуется при назначении препарата пациентам с заболеваниями сердца в анамнезе, в частности, у имевших ранее эпизоды сердечной недостаточности. У этих пациентов повышен риск развития сердечной недостаточности, так как сообщалось о задержке жидкости и отеках, связанных с приемом НПВС.

Клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что при применении некоторых НПВС (особенно в высоких дозах и при длительном лечении), незначительно повышается риск развития артериальных тромбоемболий (например, инфаркта миокарда, инсульта). Нет достаточно данных для исключения такого риска при приеме декскетопрофена.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, декомпенсированной сердечной недостаточностью, манифестирующей ишемической болезнью сердца, облитерирующим эндартериитом, цереброваскулярными нарушениями декскетопрофен назначать только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска такой терапии. По такому же принципу оценивать целесообразность назначения длительной терапии декскетопрофеном пациентам с факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, такими как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и в случае, если пациент курит.

Все неселективные НПВС могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и продлевать время кровотечения посредством ингибирования синтеза простагландинов. Поэтому использование декскетопрофена у пациентов, которые получают другую терапию, препятствующую гемостазу, например, варфарин или другие кумарины или гепарины, не рекомендуется.

Пожилые пациенты чаще страдают от нарушения сердечно-сосудистой функции.

Кожные реакции

Применение НПВС было, в редких случаях, связано с серьезными кожными реакциями, иногда с летальным исходом, включая такие реакции, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Риск развития данных состояний наибольший в начальной фазе терапии, в большинстве случаев начало реакций имело место в течение первого месяца лечения. При первых признаках кожной сыпи, поражения слизистых или других указаниях на гиперчувствительность препарат следует немедленно отменить.

Дополнительная информация

Особая осторожность требуется у пациентов с:

- врожденным нарушением метаболизма порфирина (например, острая интермиттирующая порфирия)
- обезвоживанием
- непосредственно после крупной операции.

Если врач считает, что необходима длительная терапия декскетопрофеном, необходимо регулярно проверять функцию печени и почек, а также кровь.

Тяжелые острые реакции гиперчувствительности (например, анафилактический шок) наблюдались в очень редких случаях. Лечение должно быть прекращено при первых признаках тяжелых реакций гиперчувствительности после приема декскетопрофена. В зависимости от симптомов, любые медицинские процедуры должны быть инициированы специалистами здравоохранения.

Пациенты с астмой в сочетании с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или носовым полипозом имеют более высокий риск развития аллергии на ацетилсалициловую кислоту и/или НПВС, чем остальная часть населения. Введение данного препарата может вызвать приступы астмы или бронхоспазм, особенно у пациентов, страдающих аллергией на ацетилсалициловую кислоту или НПВС.

Ветряная оспа может стать причиной серьезных инфекционных осложнений кожи и мягких тканей. На сегодняшний день нельзя исключать роль НПВС в ухудшении течения этих инфекций. Таким образом, желательно избегать применения декскетопрофена при ветряной оспе.

Декскетопрофен следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих гематопэти-

ческими расстройствами, системной красной волчанкой или смешанной болезнью соединительной ткани.

Как и другие НПВС, декскетопрофен может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Применение у детей и подростков

Применение препарата детям и подросткам не изучалось, поэтому пациентам этой возрастной группы назначать декскетопрофен не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью

Кейвер® противопоказан в III триместре беременности и в период кормления грудью.

Препарат можно применять в период I и II триместров беременности в случае острой необходимости, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода. Дозу и длительность лечения уменьшить до минимально возможного уровня.

Угнетение синтеза простагландинов может неблагоприятно повлиять на беременность и/или развитие зародыша и плода. В соответствии с эпидемиологическими исследованиями применение препаратов, угнетающих синтез простагландинов, на ранних этапах беременности увеличивает риск выкидыша, порока сердца, гастрошизиса. При необходимости применения декскетопрофена трометамола женщинам, планирующим беременность, следует назначать минимальную возможную дозу при минимальной длительности терапии.

На фоне применения ингибиторов синтеза простагландинов в III триместре беременности у плода возможно возникновение таких отклонений:

- сердечно-сосудистая токсичность, например, преждевременное закрытие артериального протока и гипертензия в системе легочной артерии;
- дисфункция почек, которая может прогрессировать и перейти в почечную недостаточность с развитием олигогидрамниона.

У матери в конце беременности и у младенца возможны следующие явления:

- увеличение времени кровотечения за счет подавления агрегации тромбоцитов, даже при применении препарата в низких дозах;
- угнетение сократительной активности матки, что приводит к запаздыванию и задержке родовой деятельности.

Данных о проникновении в грудное молоко нет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работу с другими механизмами

При применении декскетопрофена возможны головокружение и повышенная утомляемость, что может повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нижеприведенные взаимодействия лекарственных средств в целом характеризуют препараты класса НПВС.

Комбинации, которые не рекомендуются для применения с препаратом Кейвер®

- Другие НПВС, в том числе салицилаты в высоких дозах (более 3 г/сутки): увеличивается риск возникновения пептических язв за счет синергического действия.
- Гепарин и антикоагулянты непрямого действия (например, варфарин): усиливается действие антикоагулянтов, что может привести к увеличению времени кровотечения; если избежать такой комбинации нет возможности, необходимо пристальное наблюдение за состоянием пациента с соответствующим контролем лабораторных показателей.
- Кортикостероиды: повышается риск возникновения пептических язв и кровотечений в пищеварительном тракте.
- Препараты лития: повышается уровень лития в крови вплоть до токсических значений за счет уменьшения его выведения почками.
- Метотрексат при применении в высоких дозах (15 мг/неделю и более): повышается уровень метотрексата в крови за счет уменьшения его выведения почками, что приводит к токсическому воздействию на систему крови.
- Гидантоин и сульфонамиды: повышается токсичность этих веществ.

Комбинации, требующие осторожного применения с препаратом Кейвер® 221 - 2018

- Диуретики, ингибиторы АПФ, антибиотики группы аминогликозидов и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Декскетопрофен ослабляет действие диуретических средств и других антигипертензивных средств. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, при обезвоживании или у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек) может ухудшиться состояние при одновременном применении средств, угнетающих действие циклооксигеназы, с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и антибиотиками группы аминогликозидов. Как правило, это ухудшение носит обратимый характер. При применении декскетопрофена одновременно с любым диуретическим средством надо быть уверенным, что пациент адекватно гидратирован, а во время лечения проводить контроль функции почек.
- Метотрексат при применении в малых дозах (менее 15 мг/неделю): возможно повышение токсического действия на систему крови за счет уменьшения его выведения почками; при необходимости применения такой комбинации необходим еженедельный контроль картины крови, особенно при наличии даже незначительного снижения функции почек, а также у пациентов пожилого возраста.
- Пентоксифиллин: повышается риск кровотечений, поэтому необходимо наблюдать за пациентом и контролировать время кровотечения.
- Зидовудин: существует риск увеличения токсического влияния зидовудина на эритропоэз (токсическое воздействие на ретикулоциты), вплоть до развития тяжелой анемии, через неделю после применения НПВС, поэтому в первые 1-2 недели после начала терапии НПВС необходимо проводить анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов.
- Производные сульфонилмочевины: НПВС могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины за счет их вытеснения из связей с белками крови.

Комбинации, требующие внимания при применении с препаратом Кейвер®

- Бета-адреноблокаторы: может снижаться их антигипертензивное действие за счет угнетения синтеза простагландинов.
- Циклоспорин и такролимус: усиление токсического действия этих препаратов на почки за счет влияния НПВС на синтез простагландинов; при применении такой комбинации следует регулярно контролировать функции почек.
- Тромболитические препараты: повышенный риск кровотечений.
- Ингибиторы агрегации тромбоцитов и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: повышенный риск развития пептических язв и кровотечений в пищеварительном тракте.
- Пробенецид: повышение концентрации декскетопрофена в плазме крови за счет снижения уровня его ренальной канальцевой секреции и глюкуронизации; в таком случае надо проводить коррекцию дозы декскетопрофена.
- Сердечные гликозиды: может повышаться их концентрация в плазме крови.
- Мифепристон: уменьшение его эффективности за счет уменьшения синтеза простагландинов, поэтому НПВС не следует применять в течение 8-12 суток после применения мифепристона.
- Хинолины: применение их в высоких дозах в комбинации с НПВС повышает риск развития судорог.

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. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере из пленки полимерной светозащитной белой и фольги алюминиевой

печатной лакированной.

По 1, 3 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Информация о производителе

ПАО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

