

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## КЕЙВЕР® (KEYWER)

### **Склад:**

#### *діюча речовина:*

1 таблетка містить декскетопрофену трометамолу перерахованні на 100 % суху речовину 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят, гліцерол дистеарат;

*склад оболонки Акваріус Prime VAP218010 white:* гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору з рискою на одній стороні, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Декскетопрофену трометамол – це сіль пропіонової кислоти, що чинить аналгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію і належить до класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Механізм його дії базується на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази. Зокрема, гальмується перетворення арахідонової кислоти у циклічні ендопероксиди PGG<sub>2</sub> та PGH<sub>2</sub>, з яких утворюються простагландини PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, а також простациклін PGH<sub>2</sub> та тромбоксани TxA<sub>2</sub> і TxB<sub>2</sub>. Крім цього, пригнічення синтезу простагландинів може впливати на інші медіатори запалення, такі як кініни, що може також опосередковано впливати на основну дію препарату. Пригнічувальна дія декскетопрофену трометамолу на ізоензими циклооксигенази COX-1 та COX-2 була виявлена у тварин та людей.

#### *Фармакокінетика.*

Клінічні дослідження показали, що декскетопрофену трометамол чинить ефективну знеболювальну дію, яка розвивається через 30 хвилин після застосування препарату і триває 4-6 годин.

Після перорального застосування декскетопрофену трометамолу максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається у середньому через 30 хвилин (15-60 хв). Час розподілу та період напіввиведення декскетопрофену трометамолу становлять 0,35 та 1,65 години відповідно. За рахунок високого ступеня зв'язування з білками плазми крові (99 %) середній об'єм розподілу декскетопрофену трометамолу становить менше 0,25 л/кг. Виведення декскетопрофену трометамолу відбувається в основному за рахунок глюкуронізації і наступного виведення нирками. Після застосування декскетопрофену трометамолу у сечі виявляється тільки S-(+)-енантіомер, що доводить відсутність його інверсії в R-(+)-енантіомер в організмі людини. При дослідженні фармакокінетики багаторазових доз було показано, що після останнього застосування декскетопрофену трометамолу значення площі під кривою біодоступності (ППК) було не вищим, ніж після його одноразового застосування, що доводить відсутність кумуляції препарату. При застосуванні декскетопрофену трометамолу разом з їжею значення ППК не змінюються, однак значення C<sub>max</sub> знижується, а також зменшується швидкість всмоктування (збільшується t<sub>max</sub>).

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад м'язово-скелетного болю, болісних менструацій (дисменореї), зубного болю.

### **Противопоказання.**

- Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату.
- Застосування хворим, у яких речовини з подібним механізмом дії, наприклад ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ, спричиняють напади бронхіальної астми, бронхоспазм, гострий риніт або призводять до розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку.
- Активна фаза виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті або підозра на їх наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотечі у травному тракті в анамнезі (не менше 2 підтверджених фактів виразки або кровотечі), а також хронічна диспепсія.
- Кровотеча або перфорації у травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ.
- Кровотеча у травному тракті, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість.
- Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт.
- Бронхіальна астма в анамнезі.
- Тяжка серцева недостатність.
- Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв).
- Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда – Їб).
- Геморагічний діатез або інші порушення згортання крові.

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

Нижченаведені взаємодії лікарських засобів у цілому характеризують препарати класу НПЗЗ.

*Комбінації, що не рекомендуються для застосування з препаратом Кейвер®*

- Інші НПЗЗ, у тому числі саліцилати у високих дозах (більше 3 г/добу): збільшується ризик виникнення пептичних виразок за рахунок синергічної дії.
- Гепарин та антикоагулянти непрямой дії (наприклад варфарин): посилюється дія антикоагулянтів, що може призвести до збільшення часу кровотечі; якщо уникнути такої комбінації немає можливості, необхідний пильний нагляд за станом хворого з відповідним контролем лабораторних показників.
- Кортикостероїди: підвищується ризик виникнення пептичних виразок та кровотеч у травному тракті.
- Препарати літію: підвищується рівень літію в крові аж до токсичних значень за рахунок зменшення його виведення нирками.
- Метотрексат при застосуванні у високих дозах (15 мг/тиждень і більше): підвищується рівень метотрексату в крові за рахунок зменшення його виведення нирками, що призводить до токсичного впливу на систему крові.
- Гідантоїн і сульфонаміди: підвищується токсичність цих речовин.

*Комбінації, що вимагають обережного застосування з препаратом Кейвер®*

- Діуретики, інгібітори АПФ, антибіотики групи аміноглікозидів та антагоністи рецепторів ангіотензину II. Декскетопрофен послаблює дію діуретичних засобів та інших антигіпертензивних засобів. У деяких хворих із порушенням функції нирок (наприклад при зневодненні або у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) може погіршитися стан при одночасному застосуванні засобів, що пригнічують дію циклооксигенази, з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II та антибіотиками групи аміноглікозидів. Як правило, це погіршення має оборотний характер. При застосуванні декскетопрофену одночасно з будь-яким діуретичним засобом треба бути впевненим, що пацієнт адекватно гідратований, а під час лікування проводити контроль функції нирок.
- Метотрексат при застосуванні у малих дозах (менше 15 мг/тиждень): можливе підвищення токсичної дії на систему крові за рахунок зменшення його виведення нирками; при необхідності застосування такої комбінації необхідний щотижневий контроль картини крові, особливо за наявності навіть незначного зниження функції нирок, а також у хворих літнього віку.
- Пентоксифілін: підвищується ризик кровотеч, тому необхідно спостерігати за хворим та контролювати час кровотечі.
- Зидовудин: існує ризик збільшення токсичного впливу зидовудину на еритропоез (токсичний вплив на ретикулоцити), аж до розвитку тяжкої анемії, через тиждень після застосування НПЗЗ, тому у перші 1-2 тижні після початку терапії НПЗЗ треба проводити аналіз крові з підрахунком кількості ретикулоцитів.

- Похідні сульфонілсечовини: НПЗЗ можуть підсилювати гіпоглікемічну дію препаратів сульфонілсечовини за рахунок їх витіснення зі зв'язків з білками крові.
- Комбінації, що потребують уваги при застосуванні з препаратом Кейвер®*
- Бета-адреноблокатори: може знижуватись їх антигіпертензивна дія за рахунок пригнічення синтезу простагландинів.
  - Циклоспорин та такролімус: посилення токсичної дії цих препаратів на нирки за рахунок впливу НПЗЗ на синтез простагландинів; при застосуванні такої комбінації треба регулярно контролювати функції нирок.
  - Тромболітичні препарати: підвищений ризик кровотеч.
  - Інгібітори агрегації тромбоцитів та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищений ризик розвитку пептичних виразок та кровотеч у травному тракті.
  - Пробенецид: підвищення концентрації декскетопрофену у плазмі крові за рахунок зниження рівня його реальної каналцевої секреції та глюкуронізації; у такому випадку треба проводити корекцію дози декскетопрофену.
  - Серцеві глікозиди: може підвищуватись їх концентрація у плазмі крові.
  - Міфепристон: зменшення його ефективності за рахунок зменшення синтезу простагландинів, тому НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 діб після застосування міфепристону.
  - Хіноліни: застосування їх у високих дозах у комбінації з НПЗЗ підвищує ризик розвитку судом.

### **Особливості застосування.**

Кейвер® застосовувати з обережністю хворим з алергічними реакціями в анамнезі.

Слід уникати одночасного застосування препарату з іншими НПЗЗ, у тому числі з інгібіторами циклооксигенази-2. Небажані явища препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. При застосуванні препаратів класу НПЗЗ у травному тракті можуть розвинути пептичні виразки з перфорацією та кровотечею або без них (навіть із летальним наслідком). Ці небажані явища можуть виникнути у будь-який період лікування як із симптомами-передвісниками, так і без них, незалежно від наявності в анамнезі тяжких порушень з боку травного тракту. Якщо при застосуванні декскетопрофену розвинулась шлунково-кишкова кровотеча або пептична виразка, терапію препаратом слід негайно припинити.

Ризик розвитку вищезазначених небажаних явищ підвищується пропорційно до збільшення дози НПЗЗ, а також у хворих з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі та в осіб літнього віку. Під час застосування препарату лікар має ретельно спостерігати за станом пацієнтів, зважаючи на можливу появу шлунково-кишкових кровотеч. Перед початком застосування декскетопрофену трометамолу при наявності в анамнезі хворого езофагіту, гастриту та/або виразкової хвороби слід, як і у випадку з іншими НПЗЗ, впевнитися, що ці захворювання перебувають у стадії ремісії. Хворим із симптомами патології травного тракту та з захворюваннями травного тракту в анамнезі необхідний нагляд для виявлення можливих порушень з боку травного тракту, особливо кровотечі.

Для зменшення ризику розвитку небажаних побічних реакцій з боку травного тракту лікар може призначити лікарські засоби, що чинять захисну дію на слизову оболонку травного тракту (мізопростол, інгібітори протонного насоса). Це також стосується хворих, які потребують супутнього призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти або інших засобів, що підвищують ризик розвитку ускладнень з боку травної системи. Хворих слід проінформувати, що у разі появи будь-якого дискомфорту у ділянці живота (у першу чергу – шлунково-кишкових кровотеч), особливо на початку лікування, вони повинні повідомляти лікаря.

Декскетопрофен може підвищувати у крові рівень азоту сечовини, креатиніну, АСТ та АЛТ. При значному підвищенні рівня АСТ та АЛТ застосування препарату слід припинити.

Подібно до інших інгібіторів простагландинів декскетопрофену трометамол може спричинити побічні реакції з боку нирок, які можуть призводити до гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, папілярного некрозу, нефротичного синдрому та гострої ниркової недостатності.

Декскетопрофен може маскувати симптоми інфекційних захворювань.

Пацієнтам із порушеною функцією нирок та/або печінки, артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю препарат треба призначати з обережністю, оскільки у них застосування НПЗЗ може спричинити погіршення функції нирок, затримку рідини в організмі, появу набряків.

Слід бути обережним при застосуванні декскетопрофену хворим, які застосовують діуретики та схильні до гіповолемії, оскільки існує підвищений ризик нефротоксичної дії препарату. Особлива обережність потрібна при призначенні препарату пацієнтам із захворюваннями серця в анамнезі, особливо з епізодами серцевої недостатності, оскільки декскетопрофен може спричинити загострення перебігу захворювання. Хворі літнього віку найбільше схильні до розвитку цих порушень функції нирок, серцево-судинної системи та печінки.

Дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні реакції (деякі з летальним наслідком), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стивенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найчастіше побічні реакції розвиваються на початку лікування; у більшості випадків – у перший місяць лікування. При перших проявах шкірного висипу, ураженні слизових оболонок або інших проявах гіперчутливості препарат слід негайно відмінити.

Жінки, які планують вагітність, можуть застосовувати препарат лише у випадках крайньої необхідності, застосовуючи мінімально можливі дози протягом найкоротшого періоду. Це саме стосується жінок, які не можуть завагітніти або проходять обстеження репродуктивної функції. Декскетопрофен не слід застосовувати у I та II триместрі вагітності, якщо немає необхідності.

Треба пам'ятати, що при застосуванні НПЗЗ (це також стосується і декскетопрофену), особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні, незначно підвищується ризик розвитку артеріальних тромбоемболій (наприклад інфаркту міокарда, інсульту).

Хворим із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, декомпенсованою серцевою недостатністю, маніфестною ішемічною хворобою серця, облітеруючим ендартеріїтом, цереброваскулярними порушеннями декскетопрофен призначати лише після ретельної оцінки співвідношення очікуваної користі та можливого ризику такої терапії. За таким же принципом оцінювати доцільність призначення тривалої терапії декскетопрофеном хворим із факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, такими як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та в разі, якщо пацієнт палить.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Кейвер® протипоказаний у III триместрі вагітності та у період годування груддю.

Препарат можна застосовувати у період I і II триместрів вагітності у випадку гострої необхідності, тільки якщо потенційна користь переважає потенційний ризик для плода. Дозу і тривалість лікування зменшити до мінімально можливого рівня.

Пригнічення синтезу простагландинів може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток зародка та плода. Відповідно до епідеміологічних досліджень застосування препаратів, що пригнічують синтез простагландинів, на ранніх етапах вагітності збільшує ризик викидня, пороку серця, гастрошизису. При необхідності застосування декскетопрофену трометамолу жінкам, які планують вагітність, слід призначати найменшу можливу дозу при мінімальній тривалості терапії.

На тлі застосування інгібіторів синтезу простагландинів у III триместрі вагітності у плода можливе виникнення таких відхилень:

- серцево-судинна токсичність, наприклад передчасне закриття артеріальної протоки та гіпертензія у системі легеневої артерії;
- дисфункція нирок, яка може прогресувати і перейти у ниркову недостатність із розвитком олігогідрамніону.

У матері наприкінці вагітності та у немовляти можливі такі явища:

- збільшення часу кровотечі за рахунок пригнічення агрегації тромбоцитів, навіть при застосуванні препарату у низьких дозах;
- пригнічення скоротливої активності матки, що призводить до запізнювання та затримки родової діяльності.

Даних про проникнення у грудне молоко немає.

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

Під час застосування декскетопрофену можливі запаморочення та підвищена втомлюваність, що може вплинути на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Дорослим.* Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (½ таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані явища можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Кейвер® не призначений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому препарат рекомендується приймати щонайменше за 30 хвилин до їди.

*Пацієнтам літнього віку.* Рекомендується розпочинати лікування з низьких доз. Добова доза становить 50 мг. За умови хорошої переносимості препарату дозу можна підвищити до звичайної.

*При порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості.* Лікування слід розпочинати з мінімальної рекомендованої дози та під суворим наглядом лікаря. Добова доза становить 50 мг.

*При порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості.* Для хворих із порушеннями функцій нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) початкову загальну добову дозу слід зменшити до 50 мг.

### *Діти.*

Застосування препарату дітям не вивчалось, тому пацієнтам цієї вікової групи призначати декскетопрофен не рекомендується.

### **Передозування.**

Симптоматика передозування невідома. Аналогічні лікарські засоби спричиняють порушення з боку травного тракту (блювання, анорексія, біль у животі) і нервової системи (сонливість, вертиго, дезорієнтація, головний біль).

*Лікування.* При випадковому передозуванні треба негайно розпочати симптоматичну терапію відповідно до клінічного стану пацієнта. Якщо дорослий пацієнт або дитина прийняла дозу більше 5 мг/кг маси тіла, протягом 1 години треба застосувати активоване вугілля. Для виведення декскетопрофену можна застосувати гемодіаліз.

### **Побічні реакції.**

Система органів	Часто (1-10 %)	Іноді (0,1-1 %)	Рідко (0,01-0,1 %)	Дуже рідко/ окремі випадки (≤ 0,01 %)
З боку системи крові та лімфатичної системи	–	–	–	Нейтропенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи	–	–	Набряк гортані	Анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок
З боку обміну речовин	–	–	Відсутність апетиту	–
З боку психіки	–	Безсоння, занепокоєність	–	–
З боку нервової системи	–	Головний біль, запаморочення, сонливість	Парестезії, синкопе	–
З боку органів зору	–	–	–	Розмитість зору

З боку органів слуху та вестибулярні розлади	–	Вертиго	–	Шум у вухах
З боку серця	–	Пальпітація	–	Тахікардія
З боку судинної системи	–	Припливи	Артеріальна гіпертензія	Артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи	–	–	Брадипное	Бронхоспазм, диспное
З боку травного тракту	Нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія	Гастрит, запор, сухість у роті, метеоризм	Виразкова хвороба, кровотеча з виразки або її перфорація	Панкреатит
З боку печінки	–	–	Гепатит	Гепатоцелюлярні ушкодження
З боку шкіри та підшкірної клітковини	–	Висипання	Кропив'янка, акне, підвищена пітливість	Синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла, свербіж, ангіоневротичний набряк обличчя, фотосенсибілізація
З боку опорно-рухового апарату	–	–	Біль у спині	–
З боку сечовидільної системи	–	–	Гостра ниркова недостатність, поліурія	Нефрит або нефротичний синдром
З боку репродуктивної системи	–	–	Порушення менструального циклу, порушення функції передміхурової залози	–
Порушення загального характеру	–	Втомлюваність, біль, астенія, ригідність м'язів, нездужання	Периферичний набряк	–
Лабораторні показники	–	–	Відхилення показників функції печінки	–

Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Так, можливий розвиток виразкової хвороби, перфорації або кровотечі іноді з летальним наслідком, особливо у хворих літнього віку. За наявними даними, на тлі застосування препарату можуть з'являтися нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, біль у животі, мелена, блювання з домішками крові, виразковий стоматит, загострення коліту, хвороба Крона. Рідше спостерігається гастрит. Також на тлі застосування НПЗЗ можуть мати місце набряки, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність.

Як і у випадку застосування інших НПЗЗ, можливий розвиток асептичного менінгіту, який головним чином виникає у хворих на системний червоний вовчак або зі змішаним колагенозом, та реакції з боку крові (пурпура, гіпопластична та гемолітична анемія, рідко – агранулоцитоз та гіпоплазія кісткового мозку). Можливі бульозні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко).

Відповідно до результатів клінічних досліджень та епідеміологічних даних, застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, дещо підвищує ризик розвитку патології, спричиненої тромбозом артерій (наприклад інфаркту міокарду або інсульту).

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 1, 3 або 5 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.