

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### Артрум

**Регистрационный номер:** ЛП-000672

**Торговое наименование препарата:** Артрум

**Международное непатентованное наименование:** кетопрофен

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения

#### **Состав**

*Действующее вещество:*

Кетопрофен в пересчете на сухое вещество – 50 мг.

*Вспомогательные вещества:* пропиленгликоль – 400 мг; этанол (спирт этиловый) 95 % - 100 мг; бензанол (бензиловый спирт) – 20 мг; натрия гидроксид – для доведения pH 6,0-7,5; вода для инъекций – до 1 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная или с легким желтоватым оттенком жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

**Код АТХ:** M01AE03

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом. Обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Кетопрофен блокирует действие фермента циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ<sub>1</sub> и ЦОГ<sub>2</sub>) и, частично, липооксигеназы, что приводит к подавлению синтеза простагландинов (в том числе и в центральной нервной системе, вероятнее всего, в гипоталамусе).

Стабилизирует *in vitro* и *in vivo* липосомальные мембраны, при высоких концентрациях *in vitro* кетопрофен подавляет синтез брадикинина и лейкотриенов.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

##### **Фармакокинетика**

###### *Всасывание*

При внутривенном введении кетопрофена средняя плазменная концентрация через 5 минут от начала инфузии и до 4 минут после ее прекращения составляет  $26,4 \pm 5,4$  мкг/мл. Биодоступность составляет 90 %.

При однократном внутримышечном введении 100 мг кетопрофена препарат обнаруживается в плазме крови через 15 мин после начала инфузии, а пиковая концентрация (1,3 мкг/мл) достигается через 2 часа.

Биодоступность препарата повышается линейно с увеличением дозы.

###### *Распределение*

Кетопрофен на 99 % связан с белками плазмы крови, в основном с альбуминовой фракцией. Объем распределения в тканях составляет 0,1 – 0,2 л/кг.

Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость и при внутривенном введении 100 мг через 3 часа его концентрация достигает 1,5 мкг/мл, что составляет 50 % от концентрации в плазме крови (около 3 мкг/мл). Через 9 часов концентрация в синовиальной жидкости составляет 0,8 мкг/мл, а в плазме крови – 0,3 мкг/мл, что означает, что кетопрофен медленнее проникает в синовиальную жидкость и медленнее выводится из нее. Стационарные плазменные концентрации кетопрофена определяются даже через 24 часа после его приема.

После однократного внутримышечного введения 100 мг кетопрофена препарат обнаруживается в спинномозговой жидкости, как и в сыворотке крови, через 15 минут.

### *Метаболизм*

Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму с участием микросомальных ферментов печени. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет.

### *Выведение*

Период полувыведения кетопрофена составляет 2 часа. До 80 % кетопрофена выводится почками в течение 24 часов, в основном (> 90 %) в форме глюкуронида кетопрофена, и около 10 % - через кишечник.

У пациентов с *почечной недостаточностью* кетопрофен выводится медленнее, его период полувыведения увеличивается на 1 час.

У пациентов с *печеночной недостаточностью* период полувыведения увеличивается, поэтому возможно накопление кетопрофена в тканях.

У пациентов *пожилого возраста* метаболизм и выведение кетопрофена протекают медленнее, что имеет клиническое значение только для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

### **Показания к применению**

Симптоматическая терапия болевого синдрома, в том числе при воспалительных процессах различного происхождения:

- ревматоидный артрит;
- серонегативные артриты: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в том числе остеоартроз;
- слабый, умеренный и выраженный болевой синдром при головной боли, мигрени, тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром, в том числе сопровождающийся воспалением и повышением температуры;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующие заболевания почек;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности;

- период грудного вскармливания.

#### **С осторожностью**

- язвенная болезнь в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*;
- бронхиальная астма в анамнезе;
- клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий;
- дислипидемия, печеночная недостаточность, гипербилирубинемия, алкогольный цирроз печени;
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин);
- хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заболевания крови;
- дегидратация, сахарный диабет;
- курение;
- пожилой возраст;
- длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, одновременный прием антикоагулянтов (в том числе варфарина), антиагрегантов (в том числе клопидогрела), пероральных глюкокортикостероидов (в том числе преднизолона), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе флуоксетина, пароксетина, циталопрама, сертралина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Ингибирование синтеза простагландинов может оказать нежелательное влияние на течение беременности и/или на эмбриональное развитие. Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований при применении ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности, подтверждают повышение риска самопроизвольного аборта и формирования пороков сердца (до 1,5 %) и врожденных дефектов передней брюшной стенки. Риск повышается с увеличением дозы и длительности лечения.

Назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода. В таком случае необходимо применять минимально эффективную дозу максимально коротким курсом.

Противопоказано применение кетопрофена у беременных женщин во время III триместра беременности из-за возможного развития слабости родовой деятельности матки, увеличения времени кровотечения, антиагрегантного эффекта (даже при приеме в малых дозах), а также влияния на плод (сердечно-легочная токсичность, в том числе преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия, дисфункция почек, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с развитием маловодия).

На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

#### **Способ применения и дозы**

Внутривенно, внутримышечно.

Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Необходимо тщательно оценить соотношение предполагаемой пользы и риска до начала приема кетопрофена в дозе 200 мг/сутки.

*Внутримышечное введение:* по 100 мг (1 ампула) 1 – 2 раза в день.

Продолжительность внутримышечного введения препарата не должна превышать 2-3 дней. При необходимости дальнейшую терапию кетопрофеном продолжают с применением других лекарственных форм (таблетки, капсулы, суппозитории).

Внутривенное инфузионное введение кетопрофена должно проводиться только в условиях стационара. Продолжительность инфузии должна составлять от 0,5 до 1 часа.

Внутривенный способ введения следует применять не более 48 часов.

*Непродолжительная внутривенная инфузия:* от 100 до 200 мг (1 – 2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, вводится в течение 0,5 – 1 часа.

*Продолжительная внутривенная инфузия:* от 100 до 200 мг (1 – 2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 500 мл инфузионного раствора (0,9 % раствор натрия хлорида, лактатсодержащий раствор Рингера, 5 % раствор декстрозы), вводится в течение 8 часов; возможно повторное введение через 8 часов. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Кетопрофен можно сочетать с анальгетиками центрального действия; его можно смешивать с опиоидами (например, морфин) в одном флаконе.

Фармацевтически несовместим с раствором трамадола из-за выпадения осадка.

Парентеральное введение препарата Артрум можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы) или ректальных суппозиторий.

### **Побочное действие**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

- очень часто ( $\geq 1/10$ ),
- часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ),
- нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ),
- редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ),
- очень редко ( $< 1/10000$ ),
- частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

*Со стороны системы кровотока и лимфатической системы:*

*редко:* геморрагическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения;

*частота неизвестна:* агранулоцитоз, тромбоцитопения, нарушение функции костного мозга.

*Со стороны иммунной системы:*

*частота неизвестна:* анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

*Со стороны нервной системы:*

*часто:* бессонница, депрессия, астения;

*нечасто:* головная боль, головокружение, сонливость;

*редко:* парестезии, спутанность или потеря сознания, периферическая полинейропатия;

*частота неизвестна:* судороги, нарушение вкусовых ощущений, эмоциональная лабильность.

*Со стороны органов чувств:*

*редко:* нечеткость зрения, шум в ушах, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, снижение слуха;

*частота неизвестна:* неврит зрительного нерва.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

*нечасто:* тахикардия;

*частота неизвестна:* сердечная недостаточность, повышение артериального давления, вазодилатация.

*Со стороны дыхательной системы:*

*редко:* обострение бронхиальной астмы, носовые кровотечения, отек гортани;

*частота неизвестна:* бронхоспазм (в особенности у пациентов с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам), ринит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*часто:* тошнота, рвота, диспепсия, боль в области живота, НПВП-гастропатия;

*нечасто:* запор, диарея, вздутие живота, гастрит;

*редко*: пептическая язва, стоматит;

*очень редко*: обострение неспецифического язвенного колита, болезни Крона, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение, мелена, перфорация органов желудочно-кишечного тракта.

*частота неизвестна*: желудочно-кишечный дискомфорт, боль в желудке.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*редко*: гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина.

*Со стороны кожных покровов:*

*нечасто*: кожная сыпь, кожный зуд;

*частота неизвестна*: фотосенсибилизация, алоpecia, крапивница, обострение хронической крапивницы, ангионевротический отек, эритема, буллезная сыпь, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пурпура.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

*редко*: цистит, уретрит, гематурия;

*очень редко*: острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, аномальные значения показателей функции почек;

*частота неизвестна*: задержка жидкости в организме и вследствие этого увеличение массы тела, гиперкалиемия.

*Прочее:*

*нечасто*: периферические отеки, усталость;

*редко*: кровохарканье, менометроррагия, одышка, жажда, мышечные подергивания.

### **Передозировка**

При передозировке кетопрофена могут отмечаться головная боль, тошнота, рвота, боль в области живота, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

При передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля. Лечение – симптоматическая и поддерживающая терапия; воздействие кетопрофена на желудочно-кишечный тракт можно ослабить с помощью средств, снижающих секрецию желез желудка (например, ингибиторов протонной помпы) и простагландинов, мониторинг дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, специфического антидота не обнаружено, гемодиализ малоэффективен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Нежелательные сочетания лекарственных препаратов***

Не рекомендовано совместное применение кетопрофена с другими *нестероидными противовоспалительными препаратами* (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), *салицилатами в высоких дозах*, вследствие повышения риска желудочно-кишечных кровотечений и изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта.

Одновременное применение с *антикоагулянтами* (гепарин, варфарин), *антиагрегантами* (тиклопидин, клопидогрел) повышает риск развития кровотечений. Если применение такой комбинации неизбежно, следует тщательно контролировать состояние пациента.

При одновременном применении с *препаратами лития* возможно повышение концентрации лития в плазме крови вплоть до токсических значений. Следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови и своевременно корректировать дозу препаратов лития во время и после лечения нестероидными противовоспалительными препаратами.

Повышает гематологическую токсичность *метотрексата*, особенно при его применении в высоких дозах (более 15 мг в неделю). Интервал времени между прекращением или началом терапии кетопрофеном и приемом метотрексата должен составлять не менее 12 часов.

***Сочетания, которые необходимо применять с осторожностью***

На фоне терапии кетопрофеном пациенты, принимающие *диуретики*, особенно при развитии дегидратации, имеют более высокий риск развития почечной недостаточности вследствие снижения почечного кровотока, вызванного ингибированием синтеза простагландинов. Перед началом применения кетопрофена у таких пациентов следует провести регидратационные мероприятия. После начала лечения необходимо контролировать функцию почек.

Совместное применение препарата с *ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II* у пациентов с нарушениями функции почек (при дегидратации, пациентов пожилого возраста) может привести к усугублению ухудшения функции почек, в том числе к развитию острой почечной недостаточности.

В течение первых недель одновременного применения кетопрофена и *метотрексата* в дозе, не превышающей 15 мг/неделю, следует еженедельно контролировать анализ крови. У пациентов пожилого возраста или при возникновении каких-либо признаков нарушения функции почек следует выполнять исследование чаще.

#### **Сочетания, которые необходимо принимать во внимание**

Кетопрофен может ослаблять действие *гипотензивных средств (бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков)*.

Одновременное применение с *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина* повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Одновременное применение с *тромболитиками* повышает риск развития кровотечения.

Одновременное применение с *солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, нестероидными противовоспалительными препаратами, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом* повышает риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с *циклоспорином, такролимусом* возможен риск развития аддитивного нефротоксического действия, особенно у пациентов пожилого возраста.

Применение нескольких *антиагрегантных препаратов (тирофибан, этифибарид, абциксимаб, илопрост)* повышает риск развития кровотечения.

Повышает концентрацию в плазме крови *сердечных гликозидов (в том числе дигоксина), блокаторов «медленных» кальциевых каналов, циклоспорина, метотрексата*.

Кетопрофен может усиливать действие *пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоина)*.

Одновременное применение с *пробенецидом* значительно снижает клиренс кетопрофена в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать эффективность *мифепристона*. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов следует начинать не ранее, чем через 8 – 12 дней после отмены мифепристона.

Фармацевтически несовместим с раствором *трамадола* из-за выпадения осадка.

#### **Особые указания**

При длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, а также контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать артериальное давление при применении кетопрофена для лечения пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.

При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить.

Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен может маскировать симптомы инфекционно-воспалительных заболеваний. В случае обнаружения

признаков инфекции или ухудшения самочувствия на фоне применения препарата необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

При наличии в анамнезе противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечения, перфорация, язвенная болезнь), проведении длительной терапии и применении высоких дозировок кетопрофена пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача.

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении кетопрофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых, по какой-либо причине, наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после хирургического вмешательства). Применение кетопрофена может влиять на женскую фертильность, поэтому пациенткам с бесплодием (в том числе проходящим обследование) не рекомендуется применять препарат.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

#### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл.

По 2 мл в ампулы из светозащитного стекла 1-го гидролитического класса.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1,2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, нож ампульный или скарификатор ампульный. При упаковке ампул с кольцом излома, точкой и надсечкой нож ампульный или скарификатор ампульный не вкладывают.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

#### **Юридический адрес и адрес для принятия претензий**

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4, телефон/факс (8412) 57-72-49.

01600-0022-06