

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**АРКЕТАЛ РОМФАРМ**

**Регистрационный номер:** ЛП-000888

**Торговое наименование препарата:** Аркетал Ромфарм

**Международное непатентованное наименование:** кетопрофен

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

**Состав:**

1 мл раствора содержит:

*Действующее вещество:* кетопрофен – 50,0 мг

*Вспомогательные вещества:* этанол 96% - 100,0 мг, пропиленгликоль – 400,0 мг, бензиловый спирт - 20,0 мг, натрия гидроксид - 8,5 мг, 10 % раствор натрия гидроксида или хлористоводородная кислота - до pH = 7,2 + 0,2, вода для инъекций - до 1 мл.

**Описание:** прозрачный, бесцветный или слабо желтый раствор.

**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* 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 мин от начала инфузии и до 4 мин 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 инъекции, а пиковая концентрация (1,3 мкг/мл) достигается через 2 ч. 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 ч его концентрация достигает 1,5 мкг/мл, что составляет 50% от концентрации в плазме крови (около 3 мкг/мл). Через 9 ч 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 неё. Стационарные плазменные концентрации кетопрофена определяются даже через 24 ч после его приема.

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

### *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 ( $T_{1/2}$ ) кетопрофена составляет 2 ч. До 80% кетопрофена выводится почками в течение 24 ч, в основном (>90%) в форме глюкуронида кетопрофена, и около 10% - через кишечник.

### *Особые группы пациентов*

У пациентов с почечной недостаточностью кетопрофен выводится медленнее, его  $T_{1/2}$  увеличивается на 1 ч.

У пациентов с печеночной недостаточностью  $T_{1/2}$  увеличивается, поэтому возможно накопление кетопрофена в тканях.

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

### **Показания к применению**

Симптоматическая терапия болевого синдрома, в т.ч. 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 т.ч. остеоартроз;
- слабый, умеренный и выраженный болевой синдром при головной боли, мигрени, тендите, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром, в т.ч. сопровождающийся воспалением и повышением температуры;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея.

Препарат предназначен для симптоматической терапии боли и воспаления на момент применения; на прогрессирование заболевания не влияет.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а так же салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП ( в т.ч. в анамнезе);
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалемия, 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;
- детский возраст (до 15 лет).

### **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 (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), артериальная гипертензия, заболевания крови;
- дегидратация
- сахарный диабет;
- курение;
- пожилой возраст;
- длительное применение НПВП, одновременный прием антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. клопидогрела), пероральных глюкокортикостероидов (в т.ч. преднизолона), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. 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 так же влияния на плод (сердечно-легочная токсичность, в т.ч. 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 применять минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг.

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

*Внутримышечное введение:* по 100 мг (1 ампула) 1 - 2 раза в сутки.

Внутривенное инфузионное введение кетопрофена должно проводиться только в условиях стационара. Продолжительность инфузии должна составлять от 0,5 до 1 ч. Внутривенный способ введения следует применять не более 48 часов

*Непродолжительная внутривенная инфузия:* 100 - 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:* 100 - 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.

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

Парентеральное введение препарата Аркетал Ромфарм можно сочетать с применением других лекарственных форм кетопрофена (таблетки, капсулы, ректальные суппозитории). Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг в сутки.

Кетопрофен нельзя смешивать в одном флаконе с трамадолом из-за выпадения осадка.

Флаконы для инфузии должны быть обернуты в черную бумагу или алюминиевую фольгу, так как кетопрофен чувствителен к свету.

### **Побочное действие**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) и очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (частоту возникновения явлений невозможно определить на основании имеющихся данных).

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.*

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

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

#### *Нарушения со стороны иммунной системы:*

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

#### *Нарушения со стороны нервной системы:*

*часто*: бессонница, депрессия, астения;

*нечасто*: головная боль, головокружение, сонливость;

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

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

*Нарушения 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.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:*

*нечасто:* тахикардия;

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

*Нарушения со стороны дыхательной системы:*

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

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

*Нарушения 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 язвенного колита или болезни Крона, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение, мелена, перфорация органов желудочно-кишечного тракта;

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*редко:* гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов в крови, повышение концентрации билирубина в крови.

*Нарушения со стороны мочевыделительной системы:*

*редко:* цистит, уретрит, гематурия;

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



### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

*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.

### Общие расстройства и нарушения в месте введения:

*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 – симптоматическое, поддерживающая терапия; воздействие кетопрофена на желудочно-кишечный тракт можно ослабить с помощью лекарственных средств, снижающих желудочную секрецию (например, ингибиторов протонной помпы) и простагландинов. Следует осуществлять мониторинг деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Специфический антидот неизвестен. Гемодиализ малоэффективен..

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

#### *Нежелательные сочетания лекарственных препаратов*

Не рекомендовано совместное применение кетопрофена с другими НПВП (включая селективные ингибиторы ииклооксигеназы-2 и салицилаты в высоких дозах) вследствие повышения риска желудочно-кишечных кровотечений и изъязвления слизистой ЖКТ.

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 применения НПВП.

Кетопрофен 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 кетопрофена с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с нарушениями функции почек (при дегидратации, у пациентов пожилого возраста) может привести к усугублению нарушения функции почек, в т.ч к развитию острой почечной недостаточности.

В течение первых недель одновременного применения кетопрофена и метотрексата в дозе, не превышающей 15 мг в 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 антигипертензивное действие гипотензивных лекарственных средств (бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков).

Одновременное применение кетопрофена с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Одновременное применение с тромболитиками повышает риск развития кровотечения.

Одновременное применение кетопрофена с солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, АРА II, НПВП, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

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

Одновременное применение нескольких антиагрегантных препаратов (тирофибан, эптифибатид, абциксимаб, илопрост) повышает риск развития кровотечения.

Кетопрофен повышает концентрацию в плазме крови сердечных гликозидов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, циклоспоринола, метотрексата и дигоксина.

Совместное применение кетопрофена с другими НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), салицилатами, глюкокортикостероидами, этанолом повышает риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

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 НПВП следует начинать не ранее, чем через 8-12 дней после отмены мифепристона.

Кетопрофен фармацевтически несовместим с раствором трамадола из-за выпадения осадка.

### **Особые указания**

При длительном применении НПВП 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 НПВП, 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 ЖКТ (кровоотечения, перфорация, язвенная болезнь), в случае проведения длительной терапии и применения высоких дозировок кетопрофена пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача.

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при применении кетопрофена у пациентов 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 т.ч. проходящим обследование) не рекомендуется использовать препарат.

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

Данных об отрицательном влиянии препарата Аркетал Ромфарм в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами нет. На фоне применения препарата возникают сонливость, головокружение или другие неприятные ощущения со стороны нервной системы, включая нарушение зрения. В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл.

По 2,0 мл препарата в ампулы из темного стекла гидролитического класса I с кольцом для излома вместимостью 2 мл. На каждую ампулу наклеивают этикетку.

По 5 или 10 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 контурной ячейковой упаковке по 10 ампул и по 2 контурных ячейковых упаковки по 5 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

В недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности!

### **Условия отпуска**

По рецепту.

**Предприятие-производитель**

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Ул. Ероилор № 1А, Отопень, Румыния

**Претензии по качеству препарата направлять по адресу:**

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д.2, стр. 204

тел./факс: (495) 269-00-39.