

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДОЛАК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Долак®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кеторолак

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество - кеторолака трометамин - 10 мг;

вспомогательные вещества – кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая;

оболочка – гипромеллоза, макрогол, пропиленгликоль, тальк очищенный, титана двуокись, этилцеллюлоза.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ: M01AB15

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика.

Механизм действия

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности ЦОГ1 и ЦОГ2, катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки.

Фармакодинамические эффекты

НПВП. Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой. По силе анальгезирующего эффекта

сопоставим с морфином, значительно превосходит другие НПВП. После приема внутрь начало анальгезирующего действия отмечается через 0,5–1 ч, максимальный эффект достигается через 1–2 ч.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Абсорбция при приеме внутрь – быстрая, биодоступность – 80–100 %. Максимальная концентрация (C_{max}) после перорального приема 10 мг – 0,7–1,1 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) – 10–78 мин.

Распределение

Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается при пероральном введении через 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической) и составляет после перорального приема 10 мг – 0,39–0,79 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 99 %.

Объем распределения – 0,15–0,33 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения препарата может увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R- энантиомера – на 20 %.

Проникает в грудное молоко: при приеме матерью 10 мг кеторолака C_{max} в молоке достигается через 2 ч после приема первой дозы и составляет 7,3 нг/мл, через 2 ч после применения второй дозы кеторолака (при использовании препарата 4 раза в сутки) – 7,9 нг/л.

Биотрансформация

Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и p-гидроксикеторолак.

Элиминация

Выводится на 91 % почками, 6 % – через кишечник.

Период полувыведения (T_{1/2}) у пациентов с нормальной функцией почек – около 9 ч.

Функция печени не оказывает влияния на T_{1/2}.

Общий клиренс составляет при пероральном приеме 10 мг – 0,025 л/ч/кг.

Не выводится путем гемодиализа.

Особые группы пациентов

Период полувыведения (T_{1/2}) возрастает у пожилых пациентов и укорачивается у молодых. У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме 19–50 мг/л (168–442 мкмоль/л) T_{1/2} – 10,3–10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности – более 13,6 ч.

Общий клиренс у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме 19–50 мг/л при пероральном введении 10 мг составляет 0,016 л/ч/кг.

Показания к применению.

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности:

- травмы, вывихи, растяжения,
- зубная боль;
- боли в послеродовом и послеоперационном периоде;
- онкологические заболевания;
- миалгия;
- артралгия;
- невралгия;
- радикулит;
- ревматические заболевания.

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, а также к другим нестероидным противовоспалительным препаратам. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, активное желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (в том числе язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения; заболевания костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, состояния, сопровождающиеся гипокоагуляцией (в том числе гемофилия)), миелосупрессия, кровотечения или высокий риск их развития; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; тяжелая печеночная недостаточность, острые заболевания или состояния, сопровождающиеся нарушением функции печени или обострение хронических заболеваний печени; острый инфаркт миокарда, декомпенсированная сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования; профилактическое обезболивание перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения; активные цереброваскулярные заболевания (в том числе внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него); беременность; период родов; период грудного вскармливания, детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);

одновременное применение с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин.

С осторожностью.

Бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), сахарный диабет, послеоперационный период, холестаза, холецистит, активный гепатит, сепсис, системная красная волчанка, заболевания периферических артерий, язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, алкоголизм, табакокурение, тяжелые соматические заболевания, заболевания щитовидной железы, туберкулез, длительное применение НПВП, одновременный прием пероральных глюкокортикостероидов (в том числе преднизалона), антиагрегантов, (в том числе клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), пожилой возраст (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение препарата при беременности противопоказано (неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода – преждевременное закрытие артериального протока). Во время родов и в раннем послеродовом периоде, ингибируя синтез простагландинов, кеторолак может отрицательно влиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений.

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано (кеторолак проникает в грудное молоко).

Способ применения и дозы.

Внутрь, однократно или повторно в зависимости от тяжести болевого синдрома.

Разовая доза – 10 мг (одна таблетка), при повторном приеме рекомендуется принимать по 10 мг до 4-х раз в сутки в зависимости от выраженности боли.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг.

Продолжительность курса не должна превышать 5 дней.

Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

Побочное действие.

По частоте нежелательные реакции разделены согласно критериям ВОЗ на следующие категории: очень часто ($\geq 1:10$), часто ($\geq 1:100$ и $< 1:10$), нечасто ($\geq 1:1000$ и $< 1:100$), редко ($\geq 1:10000$ и $< 1:1000$), очень редко, включая отдельные случаи ($< 1:10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение, сонливость;

редко – асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, ригидность мышц шеи), гиперактивность, изменение настроения, беспокойство, галлюцинации, депрессия, психоз.

Нарушения со стороны сердца:

редко- отек легких;

частота неизвестна – брадикардия, сердечная недостаточность, боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – повышение артериального давления;

редко – обморок;

частота неизвестна – «приливы» крови, снижение артериального давления.

Клинические исследования и эпидемиологические данные позволяют предположить, что применение высоких доз некоторых НПВП может привести к незначительному увеличению риска артериальных тромботических событий (например, инфаркт миокарда или инсульт). Хотя лечение кеторолаком не приводило к увеличению частоты тромботических событий, существующих данных недостаточно, чтобы полностью исключить для кеторолака этот риск.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – бронхоспазм, одышка, ринит, отек гортани.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто (особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения ЖКТ) – гастралгия, диарея;

нечасто – стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка;

редко – тошнота, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в том числе с перфорацией [резкая боль в животе] и/или кровотечением [рвота типа «кофейной гущи», мелена] – состояния, которые могут привести к летальному исходу), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – острая почечная недостаточность, боль в пояснице с или без гематурии и/или азотемии, гемолитико-уретический синдром (гемолитическая анемия, почечная

недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), частое мочеиспускание, повышение или снижение суточного диуреза, нефрит, отеки почечного генеза.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко – нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

редко – снижение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, анемия, эозинофилия, лейкопения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура;

редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – анафилактические реакции, анафилактоидные реакции (гиперемия кожи, сыпь, крапивница, кожный зуд, одышка, затрудненное дыхание, ангионевротический отек).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – отеки (лица, голеней, повышение массы тела);

нечасто – повышенное потоотделение;

редко – отек языка, лихорадка;

частота неизвестна – гематома, бледность, кровотечение из послеоперационной раны.

Передозировка.

Симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: промывание желудка, введение адсорбентов (активированный уголь) и проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно важных функций организма).

Гемодиализ - малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к существенному увеличению риска побочных реакций, в том числе образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

Одновременное применение кеторолака с другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2) может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

Одновременное применение кеторолака с непрямыми антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск развития кровотечения.

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения. Совместное применение кеторолака с вальпроатом натрия вызывает нарушение агрегации тромбоцитов. При применении кеторолака с другими нефротоксическими лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Совместное применение кеторолака с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность метотрексата. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при применении низких доз последнего. Возможно уменьшение клиренса метотрексата (необходимо контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови). На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса лития, увеличение его концентрации в плазме крови, и усиление токсического действия лития. Одновременное применение с солями лития противопоказано.

Кеторолак снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижает синтез простагландинов в почках).

Кеторолак усиливает эффект наркотических анальгетиков. При комбинировании с опиоидными анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Кеторолак усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, в связи с чем необходим перерасчет дозы указанных препаратов.

Кеторолак повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

Одновременное применение НПВП и мифепристона может снижать эффективность мифепристона. НПВП не рекомендуется применять в течение 8–12 дней после применения мифепристона.

Одновременное применение НПВП и циклоспорина увеличивает риск развития нефротоксичности. Одновременное применение НПВП и антибиотиков хинолонового ряда увеличивают риск развития судорог.

Одновременное применение НПВП и такролимуса увеличивает риск развития нефротоксичности.

Одновременное применение НПВП и зидовудина увеличивает риск развития гематологической токсичности.

При одновременном применении с дигоксином кеторолак не нарушает связывание дигоксина с белками плазмы крови. Терапевтические концентрации дигоксина не влияют на связывание кеторолака с белками плазмы крови.

Антацидные средства не влияют на всасывание кеторолака.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности кеторолака.

Особые указания.

Перед назначением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующей аллергической реакции на препарат или другие НПВП. Из-за риска развития аллергических реакций введение первой дозы проводят под тщательным наблюдением врача.

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов и увеличивает время свертываемости крови. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 часов после приема препарата.

Пациентам с нарушением свертываемости крови назначают только при постоянном контроле числа тромбоцитов, что особенно важно в послеоперационном периоде, когда требуется тщательный контроль гемостаза.

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Не применять совместно с парацетамолом более 2 суток.

Одновременный прием кеторолака с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин) противопоказан.

Противопоказано применение кеторолака для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

Не рекомендуется применять в качестве лекарственного средства для премедикации, поддержания анестезии.

При применении кеторолака сообщалось о случаях задержки жидкостей, повышении артериального давления и отеках.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией.

При совместном приеме с другими НПВП может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

По данным клинических исследований, использование некоторых НПВП в высоких дозах может привести к увеличению риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда, инсульт). Несмотря на то, что о подобных осложнениях не сообщалось при применении кеторолака, существующих данных недостаточно для исключения риска таких осложнений.

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении курса лечения (у больных с хроническими болями) и повышении дозы препарата более 40 мг/сутки.

Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

Для снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии рекомендовано применение антацидных лекарственных средств, мизопростол, а также препаратов, понижающих секрецию желез желудка (блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы).

При применении кеторолака возрастает риск развития несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза в послеоперационном периоде.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения возможно развитие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, головная боль), что снижает скорость психических и двигательных реакций, поэтому необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска.

По 10 таблеток в стрип из фольги алюминиевой. 2 или 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения.

В защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности. 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад - 382210, Гуджарат, Индия.

Производитель

Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия

Адрес места производства

Участок № 1389, Трасад Роуд, Дхолка - 382225, район: Ахмедабад, штат Гуджарат, Индия.
Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka - 382225, District: Ahmedabad, Gujarat state, India.

Организация, принимающая претензии от потребителей

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Кадила Фармасютикалз Лимитед» (Индия), г. Москва
117198, г. Москва, Ленинский проспект, 113/1, офис 705С.
Тел.: (495) 937-57-36, факс: (499) 749-72-50.

«Логотип компании» на английском языке