

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доломин®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Доломин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кеторолак

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

Одна ампула содержит

Действующее вещество: кеторолака трометамол – 30 мг;

вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый 95 % или 96 % в пересчете на 100 % вещество), натрия хлорид, натрия гидроксида раствор 1 М или хлороводородной кислоты 1 М (для коррекции pH), вода для инъекций.

Описание: прозрачный раствор светло-желтого цвета.

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

Код АТХ: M01AB15.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, катализирующей образование простагландинов (Pg) из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином,

значительно превосходит другие НПВП. После внутримышечного введения начало анальгезирующего действия отмечается через 30 мин, максимальный эффект достигается через 1–2 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальное накопление в тканях ($C_{\max}$) 30 мг – 1,5–3 мкг/мл, 60 мг – 3–5,5 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) – 15–70 мин. $C_{\max}$ после внутривенной инфузии 15 мг – 1,5–3 мкг/мл, 30 мг – 3–5 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 99 %.

Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) – 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической) и составляет при внутримышечном введении 15 мг – 0,5–1 мкг/мл, 30 мг – 1–2,5 мкг/мл, при внутривенной инфузии 15 мг – 0,5–1 мкг/мл, 30 мг – 1,5–3 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения (V_d) – 0,15–0,3 л/кг. У больных с почечной недостаточностью V_d кеторолака может увеличиваться в 2 раза, а V_d его R-энантиомера – на 20 %.

Проникает в грудное молоко, при применении матерью 10 мг кеторолака $C_{\max}$ в молоке достигается через 2 ч после применения первой дозы и составляет 7 мг/мл, через 2 ч после применения второй дозы кеторолака (при использовании препарата 4 раза в сутки) – 8 мг/мл.

Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер.

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 90 % почками, 6 % – через кишечник. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек – в среднем 5 ч. $T_{1/2}$ возрастает у пожилых пациентов и укорачивается у молодых. Функция печени не оказывает влияния на $T_{1/2}$. У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме 20–50 мг/л $T_{1/2}$ – 10–11 ч, при более выраженной почечной недостаточности – более 13 ч. Не выводится путем гемодиализа.

Показания к применению

Препарат Долормин® показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 16 до 18 лет.

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности при следующих состояниях:

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

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к кеторолаку или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т. ч. в анамнезе);
- крапивница, ринит, приступы бронхообструкции после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т. ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- тяжелые нарушения функции печени;
- умеренные или тяжелые нарушения функции почек (креатинин сыворотки более 160 мкмоль/л);
- гиповолемия (независимо от вызвавшей ее причины);
- нарушения свертываемости крови, геморрагический диатез, цереброваскулярные кровотечения, пациентам, перенесшим операции с высоким риском развития кровотечений, состояние после операции аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин), пробенецидом, пентоксифиллином, солями лития, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2);
- препарат не применяют для обезболивания перед и во время проведения обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечений;

- беременность, период родов, период грудного вскармливания,
- детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Бронхиальная астма, наличие факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ: алкоголизм и холецистит, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром; артериальная гипертензия, нарушение функции почек, холестаз, сепсис, одновременный прием с другими НПВП, пожилой возраст (старше 65 лет).

Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, клиренс креатинина 30–60 мл/мин.

Анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, подтвержденный факт наличия инфекции *Helicobacter pylori*, длительное использование НПВП, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами:

- антикоагулянты (в т. ч. варфарин);
- антиагреганты (в т. ч. ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в т. ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин);
- глюкокортикостероиды (в т. ч. преднизолон).

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат противопоказан при беременности.

Применение НПВП женщинами с 20-й недели беременности может привести к развитию маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Период грудного вскармливания

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутримышечно, внутривенно.

Препарат вводят внутривенно струйно в течение не менее 15 сек или внутримышечно медленно, глубоко в ягодичную мышцу, в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного, минимально коротким курсом. При необходимости одновременно можно дополнительно применять опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах.

Разовые дозы при однократном введении:

- Пациенты от 16 до 65 лет и массой тела более 50 кг – 60 мг (2 мл) внутримышечно или 30 мг (1 мл) внутривенно.
- Пациенты старше 65 лет, или с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки 170–442 мкмоль/л), или массой тела менее 50 кг – 30 мг (1 мл) внутримышечно или 15 мг (0,5 мл) внутривенно.

Дозы при многократном введении:

- Пациенты от 16 до 65 лет и массой тела более 50 кг – 30 мг (1 мл) внутримышечно или внутривенно при необходимости каждые 6 ч. Максимальная суточная доза не должна превышать 90 мг (3 мл).
- Пациенты старше 65 лет, или с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки 170–442 мкмоль/л), или массой тела менее 50 кг – 15 мг (0,5 мл) внутримышечно или внутривенно при необходимости каждые 6 ч. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг (2 мл).

Максимальная продолжительность курса лечения не должна превышать 2 дней. При переходе с парентерального введения препарата на пероральное применение суммарная суточная доза обеих лекарственных форм в день перевода не должна превышать 90 мг для пациентов до 65 лет и 60 мг для пациентов старше 65 лет, или с почечной недостаточностью, или массой тела менее 50 кг. При этом доза препарата в таблетках в день перехода не должна превышать 30 мг.

Дети

Отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения препарата в педиатрической практике.

Противопоказано детям до 16 лет.

Побочное действие

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко

(< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией в порядке уменьшения значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – анемия, эозинофилия, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

Нарушения метаболизма и питания: редко – снижение аппетита.

Психические нарушения: редко – гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, сонливость; редко – асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины).

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушения зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: редко – снижение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: редко – отек легких, обморок; редко – кровотечение из послеоперационной раны.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм, ринит, отек гортани (одышка, затруднение дыхания), носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 и/или кровотечением – абдоминальная боль, спазм или жжение в эпигастральной области, мелена, рвота по типу «кофейной гущи», тошнота, изжога и другие), ректальное кровотечение, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура; редко – эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, покраснение, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, синдром Лайелла, синдром Стивенса – Джонсона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность, боль в пояснице с или без гематурии и/или азотемии, гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), частое мочеиспускание, повышение или снижение объема мочи, нефрит, отеки почечного генеза.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); нечасто – повышенная потливость, жжение или боль в месте введения; редко – лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение артериального давления (АД).

Передозировка

Симптомы

Боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение

Симптоматическое (поддержание жизненно важных функций организма). Диализ – малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем 99,2 %). Кеторолак не влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов через индукцию или ингибирование ферментов.

Нежелательные комбинации

- С другими НПВП, включая салицилаты: одновременное применение нескольких НПВП повышает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений и язв;
- с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин): одновременный прием может усиливать антикоагуляционный эффект. Кеторолак ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает концентрацию тромбосана и продлевает время кровотечения, в отличие от длительного действия ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов нормализуется после отмены кеторолака в течение 24–48 ч;
- с препаратами лития – НПВП повышают концентрацию лития в плазме крови (снижение почечной экскреции лития), которая может достичь токсического уровня;
- с пробенецидом – одновременное применение вызывает уменьшение клиренса кеторолака и впоследствии увеличение его концентрации в плазме и периода

полувыведения;

- с пентоксифиллином – одновременное применение повышает риск появления кровотечения;
- с мифепристоном – после применения мифепристона в течение 8–12 дней не следует применять НПВП, поскольку они могут ослаблять эффекты мифепристона.

Комбинации, требующие осторожности

- С глюкокортикостероидами: повышается риск развития язвы и желудочно-кишечного кровотечения;
- с тромболитиками и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – повышается риск желудочно-кишечного кровотечения;
- с метотрексатом – повышается гематологическая токсичность метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса при применении НПВП.
- с сердечными гликозидами – НПВП могут приводить к повышению их концентрации в плазме крови;
- с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антибактериальными препаратами из группы аминогликозидов и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Кеторолак ослабляет действие диуретиков и других антигипертензивных средств. Лечение НПВП связано с риском развития острой почечной недостаточности у пациентов с дегидратацией (снижение клубочковой фильтрации, обусловленной сниженным синтезом простагландинов). При комбинированном применении кеторолака и диуретиков следует убедиться в адекватной гидратации пациента и проконтролировать функцию почек перед назначением. Следует проводить еженедельный контроль картины крови в первые недели комбинированного лечения. При наличии даже незначительных нарушений почечной функции, а также у лиц пожилого возраста необходим тщательный контроль;
- с циклоспорином и такролимусом: возможно усиление их нефротоксичности, за счет воздействия НПВП на почечные простагландины. При проведении комбинированной терапии необходимо контролировать функцию почек;
- антибиотиками хинолонового ряда: высокий риск развития судорог при применении НПВП в комбинации с высокими дозами хинолонов;
- с зидовудином – возможно проявление токсического действия зидовудина на ретикулоциты, которое после первой недели применения НПВП может привести к развитию тяжелой анемии;
- с опиоидными анальгетиками – при комбинированном применении дозы последних могут быть снижены.

Особые указания

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

Во время лечения НПВП могут наблюдаться эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перфорация и желудочно-кишечные кровотечения. Для снижения риска возникновения нежелательных реакций необходимо подбирать наименьшую эффективную дозу и вводить ее в течение максимально короткого периода лечения. Для снижения риска развития НПВП-гастропатии назначают мизопростол, омепразол.

Следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени, почек, сердца или с состояниями, которые могут обусловить задержку жидкости в организме. У этих пациентов применение НПВП может привести к ухудшению состояния и задержке жидкости в организме. Необходимо соблюдать осторожность также при назначении кеторолака пациентам, применяющим диуретики или предрасположенным к гиповолемии, поскольку у них повышается риск развития нефротоксичности.

Не рекомендуется применять для обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

Пациентам с нарушением свертывания крови назначают только при постоянном контроле числа тромбоцитов, особенно важно для послеоперационных пациентов, требующих тщательного контроля гемостаза.

Кеторолак следует с осторожностью назначать пациентам с системной красной волчанкой или другими заболеваниями соединительной ткани из-за риска развития асептического менингита.

Не рекомендуется применять препарат совместно с другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), так как при совместном применении с другими НПВП могут наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

Осторожность необходима при назначении препарата лицам пожилого возраста, поскольку у них чаще выявляют нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также возникновение нежелательных реакций, например, желудочно-кишечные кровотечения или перфорация кишечника.

При применении кеторолака возрастает риск развития несостоятельности желудочно-

кишечного анастомоза в послеоперационном периоде.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 12,6 об. % этанола (алкоголя), то есть 100 мг на дозу 1 мл (1 ампула), что равно 2,5 мл пива, 1 мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на 1 ампулу (1 мл), то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл.

1 мл в ампулы светозащитного стекла тип I с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой. На ампулы дополнительно наносят одно, два или три цветных кольца или без дополнительных цветных колец.

5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель / Фасовщик (первичная упаковка) / Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Московская обл., г.о. Сергиево-Посадский, п. Беликово, д. 10

Выпускающий контроль качества

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Московская обл., г.о. Сергиево-Посадский, п. Беликово, д. 11

Держатель регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30