

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**Кеторолак****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Кеторолак.**Международное непатентованное наименование:** кеторолак.**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав на одну таблетку:***действующее вещество:* кеторолака трометамин – 10 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 149,6 мг, магния стеарат – 0,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 200,0 мг, Опадрай II (серии 85 G)* код 18490 (белый) – 6,0 мг.**Состав Опадрая II серия 85 (G) код 18490 (белый):* спирт поливиниловый, частично гидролизированный – 44,000 %, тальк – 20,000 %, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) – 12,350 %, летицин (соевый) – 3,500 %, титана диоксид (Е 171) – 20,150 %.**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат.**Код АТХ:** M01AB15.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие нестероидные противовоспалительные препараты.

После приема внутрь начало анальгезирующего действия отмечается через 1 ч, максимальный эффект достигается через 2 - 3 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция при приеме внутрь – быстрая, биодоступность – 80 - 100 %; C_{max} после перорального приема 10 мг – 0,82 - 1,46 мкг/мл, TC_{max} – 10 - 78 мин.

Связь с белками плазмы – 99 %.

Время достижения C_{ss} при парентеральном и пероральном введении – 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической) и составляет после перорального приема 10 мг – 0,39 - 0,79 мкг/мл.

Объем распределения – 0,15 - 0,33 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения кеторолака 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.

Более 50 % введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и p-гидроксикеторолак. Выводится на 91% почками, 6% – через кишечник.

$T_{1/2}$ у пациентов с нормальной функцией почек – в среднем 5,3 ч (2,4 - 9 ч после перорального приема 10 мг). $T_{1/2}$ 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 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 составляет при пероральном приеме 10 мг – 0,025 л/ч/кг; у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме 19 - 50 мг/л при пероральном введении 10 мг – 0,016 л/ч/кг.

Не выводится путем гемодиализа.

Показания к применению

Болевой синдром средней и сильной интенсивности различного генеза (в том числе в послеоперационном периоде, при онкологических заболеваниях и др.).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к 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);

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника;

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин);

Заболевания печени (обострение);

Заболевания щитовидной железы;
Подтвержденная гиперкалиемия;
Острый инфаркт миокарда;
Период после проведения аортокоронарного шунтирования;
Острые нарушения мозгового кровообращения (ишемический, геморрагический инсульт);
Заболевания костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, гемофилия), миелосупрессия;
Выраженная миопатия, миастения;
Беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 16 лет);
Одновременное применение с пробенецидом;
Одновременное применение с пентоксифиллином;
Одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ингибиторы циклооксигеназы-2);
Одновременное применение с солями лития;
Одновременное применение с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин).

Препарат не применяют:

- для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения,
- для лечения хронических болей.

С осторожностью

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства), пожилые пациенты (в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты и с низкой массой тела), бронхиальная астма, одновременный прием глюкокортикостероидов (в том числе преднизолона), антикоагулянтов (в том числе варфарина), антиагрегантов (в том числе ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, туберкулез, выраженный остеопороз, алкоголизм, тяжёлые соматические заболевания, гипотония, гипертензия.

Применения во время беременности и лактации

Не рекомендуется принимать препарат в период беременности (неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода – преждевременное закрытие артериального протока), во время родов, в раннем послеродовом периоде (ингибируя синтез простагландинов, он может отрицательно повлиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений) и в период лактации.

Проникает в грудное молоко: после приема 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) – составляет 7,9 нг/л.

Пероральные дозы кеторолака трометамин 1,5 мг/кг (0,14 МРДЧ) у крыс, применяемые после 17 дня беременности, вызывали затрудненные роды и повышенную смертность детенышей.

Категория действия на плод по FDA — С.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, разовая рекомендуемая доза составляет 10 мг; при многократном приеме по 10 мг 4 раза в сутки.

Взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с почечной недостаточностью разовая доза может быть меньше. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от болевого синдрома.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг. Продолжительность курса – не более 2 дней.

Побочное действие

По частоте побочные эффекты 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 ($< 1 : 10000$).

Нарушения со стороны ЦНС: 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 сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД; редко – отек легких, обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм, одышка, ринит, отек гортани.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто (особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения желудочно-

кишечного тракта) – гастралгия, диарея; нечасто – стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; редко – тошнота, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в т.ч. с перфорацией [резкая боль в животе] и кровотечением [рвота типа «кофейной гущи», мелена] – состояния, которые могут привести к летальному исходу), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

Нарушения со стороны выделительной системы: 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 суточного диуреза, нефрит, отеки почечного генеза.

Нарушения со стороны органов чувств: редко – снижение слуха, звон в ушах, нарушения зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия).

Нарушения со стороны системы гемостаза: редко – кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

Нарушения со стороны органов кроветворения: редко – анемия, эозинофилия, лейкопения.

Нарушения со стороны кожных покровов: нечасто – кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура; редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

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

Прочие нарушения: часто – отеки (лица, голеней, повышение массы тела); нечасто – повышенная потливость; редко – отек языка, лихорадка.

Передозировка

Симптомы: абдоминальные боли, тошнота, рвота, развитие пептических язв желудка или эрозивного гастрита, нарушения функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: промывание желудка, введение адсорбентов (активированный уголь) и проведение симптоматической терапии. Кеторолак не выводится в достаточной степени с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к существенному увеличению риска побочных реакций, в том числе обра-

зованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами противопоказано.

Одновременное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом — гепато- и нефротоксичность.

Одновременное применение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

Пробеницид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения.

Одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск развития кровотечения. Одновременное применение с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин) и с пентоксифиллином противопоказано.

Снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (понижается синтез простагландинов в почках).

При комбинировании с опиоидными анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Антацидные средства не влияют на всасывание препарата.

Кеторолак усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим пересчет дозы).

Одновременное применение с вальпроатом натрия вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

При применении с другими нефротоксическими лекарственными средствами (в т.ч. с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Одновременное применение с пробенецидом приводит к увеличению плазменной концентрации и периода полувыведения кеторолака. Одновременное применение с пробенецидом противопоказано.

Одновременное применение солей лития и некоторых препаратов, подавляющих синтез простагландинов, приводит к нарушению выведения и повышению плазменной концентрации солей лития. Одновременное применение с солями лития противопоказано.

При одновременном применении циклоsporина, такролимуса с кеторолаком (как и с другими НПВП) рекомендуется соблюдать осторожность, в связи с повышенным риском

нефротоксичности.

Сообщалось о случаях образования гематом у ВИЧ-инфицированных пациентов с гемофилией, получавших одновременно зидовудин и ибупрофен. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП и зидовудина.

Кеторолак не влияет на связь дигоксина с белками крови.

Согласно данным исследований на животных, при одновременном применении НПВП с антибиотиками хинолонового ряда возрастает риск появления судорог.

В течение 8-12 суток после применения мифепристона не рекомендуется применять НПВП, так как возможно уменьшение эффекта мифепристона.

Особые указания

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов и увеличивает время свертываемости крови.

Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24 - 48 часов.

Гиповолемия повышает риск развития побочных реакций со стороны почек.

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Кеторолак не рекомендуется применять в качестве средства для премедикации и поддерживающей анестезии.

При применении кеторолака сообщалось о случаях задержки жидкости, артериальной гипертензии и отеках. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией. Одновременное применение с другими нестероидными противовоспалительными препаратами может приводить к таким нарушениям как декомпенсация сердечной недостаточности, повышение артериального давления.

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

По данным клинических исследований, использование некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов 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 нежелательных реакций возрастает при удлинении срока лечения и повышении пероральной дозы более 40 мг/сут.

Для снижения риска развития НПВП-гастропатии рекомендовано применять антацидные средства, мизопростол, а также препараты, снижающие желудочную секрецию (блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы).

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, так как у значительной части пациентов при назначении препарата развиваются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (в т. ч. сонливость, головокружение, головная боль).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки из непластифицированного ПВХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или фольги алюминиевой или материала комбинированного на основе фольги.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел: +375 (177) 744280.

Наименование, адрес места производства лекарственного препарата:

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64а.

Претензии потребителей, а также сведения о нежелательных лекарственных реакциях принимаются по адресу:

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел: +375 (177) 749787.

Генеральный директор



В.В. Дереш