

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Кеторолак

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кеторолак

Международное непатентованное наименование: кеторолак

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного и внутривенного введения

Состав: одна ампула содержит: *действующее вещество:* кеторолака трометамин – 30,00 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид – 4,35 мг, динатрия эдетат – 1,00 мг, этанол 96% (спирт этиловый 96%) – 100,47 мг, раствор трометамола 0,5 М – до pH 7,0 – 8,0, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Описание: прозрачная жидкость светло-желтого цвета со слабым запахом.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат.

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 (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. 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.

Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

Начало обезболивающего действия отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект достигается через 1-2 ч и длится около 4-6 часов.

Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетика кеторолака после разового и многократного внутримышечного и внутривенного введения носит линейный характер. При внутримышечном введении абсорбция полная и быстрая. Максимальная концентрация препарата ($C_{\max}$) после внутримышечного введения 30 мг – 1,74-3,1 мкг/мл, 60 мг – 3,23-5,77 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) – 15-73 мин и 30-60 мин, соответственно. $C_{\max}$ после внутривенного введения 15 мг – 1,96-2,98 мкг/мл, 30 мг – 3,69-5,61 мкг/мл, $T_{C_{\max}}$ – 0,4-1,8 мин и 1,1-4,7 мин, соответственно.

Распределение

Связь с белками плазмы – 99 %. Время достижения равновесных концентраций препарата (C_{ss}) при парентеральном введении 30 мг 4 раза в сутки – 24 ч; при внутримышечном введении 15 мг – 0,65-1,13 мкг/мл, 30 мг – 1,29-2,47 мкг/мл.

Объем распределения (V_g) при внутримышечном введении – 0,136-0,214 л/кг, при внутривенном – 0,166-0,254 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения препарата может увеличиваться в два 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 приема второй дозы кеторолака (при использовании препарата 4 раза в сутки) – 7,9 нг/мл. Около 10 % кеторолака проходит через плаценту.

Метаболизм

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

Выводится на 91 % почками (40 % в виде метаболитов), 6 % – через кишечник.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек – 3,5-9,2 ч после парентерального введения 30 мг. $T_{1/2}$ возрастает у пожилых пациентов и укорачивается у молодых. Изменения функции 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. При введении 30 мг кеторолака внутримышечно общий клиренс составляет 0,023 л/ч/кг (0,019 л/ч/кг у пожилых пациентов); у пациентов с почечной недостаточностью (при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л) – 0,015 л/ч/кг. При введении 30 мг кеторолака внутривенно общий клиренс составляет 0,03 л/ч/кг. Не выводится путем гемодиализа.

Показания к применению

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности различного происхождения при травмах, зубной боли, боли в послеоперационном периоде, при онкологических и ревматических заболеваниях, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. На прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кеторолаку;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или активное течение заболеваний печени;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин);
- препарат не применяют для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения;
- беременность, период родов, период лактации;
- детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, патологическая дислипидемия или гиперлипидемия, нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/л), сахарный диабет, холестаз, сепсис, системная красная волчанка, заболевания периферических артерий, курение, пожилой возраст (старше 65 лет),

анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, злоупотребление алкоголем, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антиагреганты (например, клопидогрел), пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности.

При родах и родоразрешении применение препарата противопоказано, т.к. ингибируя синтез простагландинов, кеторолак может отрицательно повлиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений.

При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить, так как препарат, ингибируя синтез простагландинов, может вызывать неблагоприятные эффекты у новорожденных.

Способ применения и дозы

Внутримышечно, внутривенно.

Раствор препарата Кеторолак используют в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли. При необходимости одновременно можно назначить наркотические анальгетики в уменьшенных дозах.

При парентеральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, внутримышечно однократно вводят не более 60 мг (с учетом перорального приема). Обычно – по 30 мг каждые 6 ч; внутривенно – по 30 мг (не более 6 доз за 2 суток). Внутримышечно взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью (ХПН) однократно вводят не более 30 мг (с учетом перорального приема); обычно – по 15 мг (не более 8 доз за 2 суток); внутривенно – не более 15 мг каждые 6 ч (не более 8 доз за 2 суток). Максимальные суточные дозы для внутримышечного и внутривенного введения составляют для пациентов от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг – 90 мг/сут; взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или ХПН, а также пожилым пациентам (старше 65 лет) – для внутримышечного и внутривенного введения 60 мг.

Длительность лечения не должна превышать 2 суток.

При внутривенном введении дозу необходимо вводить не менее чем за 15 сек. Внутримышечная инъекция проводится медленно, глубоко в мышцу. Начало

обезболивающего действия отмечается через 30 мин, максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. Обезболивающий эффект длится около 4-6 часов.

Побочные действия

Частота побочных эффектов классифицируется в зависимости от частоты встречаемости случая: часто (1-10%), иногда (0,1-1%), редко (0,01-0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения.

Аллергические реакции: редко - анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, одышка, отеки век, периорбитальный отек, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

Местные реакции (в месте введения): менее часто - жжение или боль в месте введения.

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, головокружение, сонливость; редко - асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз.

Со стороны кожных покровов: менее часто - 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 Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Со стороны мочевыделительной 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 объема мочи, нефрит, отеки почечного генеза.

Со стороны пищеварительной системы: часто (особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта) - гастралгия, диарея; менее часто - стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; редко - тошнота, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в том числе с перфорацией и/или кровотечением - абдоминальная боль, спазм или жжение в эпигастриальной области, мелена, рвота по типу «кофейной гущи», тошнота, изжога и другие), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

Со стороны органов кроветворения: редко - анемия, эозинофилия, лейкопения.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: менее часто - повышение артериального давления; редко - отек легких, обморок.

Со стороны системы гемостаза: редко - кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

Прочие: часто - отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); менее часто - повышенная потливость; редко - отек языка, лихорадка.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

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

Лечение: проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно важных функций организма). Не выводится в достаточной степени с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), а также одновременно с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой, солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин). Не использовать с парацетамолом более 2 дней. Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом - гепато- и нефротоксичность. Совместное назначение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения. На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса метотрексата и лития и усиление токсичности этих веществ. Одновременное назначение с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин), гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск кровотечения. Снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижается синтез простагландинов в почках). При комбинировании с наркотическими анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Антацидные средства не влияют на полноту всасывания лекарственного препарата.

Повышается гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим перерасчет дозы). Совместное назначение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов. Повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

При назначении с другими нефротоксичными лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Необходимо учитывать возможные взаимодействия при одновременном назначении кеторолака с циклоспорином, зидовудином, дигоксином, такролимусом, препаратами хинолонового ряда, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, мифепристоном.

Зидовудин: повышение риска токсичности в отношении красных кровяных телец посредством влияния на ретикулоциты с возникновением тяжелой анемии через неделю после начала лечения НПВП. Необходимо проводить общий анализ крови и контролировать количество ретикулоцитов один или два раза в неделю после начала лечения НПВП.

Мифепристон: после применения мифепристона в течение 8-12 последующих дней не следует применять НПВП, поскольку они могут ослаблять эффекты мифепристона.

Циклоспорин и такролимус: НПВП могут увеличивать нефротоксичность из-за эффектов, связанных с простагландинами почек. При совместном применении необходимо контролировать функцию почек.

Особые указания

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

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками. Не рекомендуется применять в качестве лекарственного средства для профилактического обезболивания, перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

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

Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов.

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

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении лечения (у больных с хроническими болями) и повышении дозы препарата более 90 мг/сут. Для снижения риска нежелательных явлений следует применять минимально эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Для снижения риска развития НПВП-гастропатии назначаются мизопростол, омепразол.

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 внутримышечного и внутривенного введения, 30 мг/мл.

1 мл препарата в ампулы из стекла.

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и инструкцией по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

10 ампул помещают во вкладыш из пленки поливинилхлоридной. Вкладыш с ампулами вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона с вкладышем для фиксации ампул из картона.

В случае использования ампул с кольцом излома или с насечкой и точкой излома, вложение ножа для вскрытия ампул не предусматривается.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии

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

Производитель/адрес места производства лекарственного препарата

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

/ Генеральный директор



В.В. Дереш