

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДОЛАК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Долак®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кеторолак

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

1 мл раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит:

активное вещество - кеторолака трометамин - 30 мг;

вспомогательные вещества - натрия хлорид, эдетат динатрия, пропиленгликоль, буферный раствор (калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, вода для инъекций), натрия гидроксид и кислота хлористоводородная - для корректировки pH, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AB15

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика.

Кеторолак - нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывает выраженное анальгетическое действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) - ЦОГ-1 и ЦОГ-2, главным образом, в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов - модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления.

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

нестероидные противовоспалительные препараты. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

После внутримышечного введения начало обезболивающего действия отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект достигается через 1 - 2 ч.

Фармакокинетика.

Всасывание. Фармакокинетика кеторолака после однократного и многократного внутривенного и внутримышечного введения носит линейный характер. Биодоступность – 80-100 %, абсорбция при внутримышечном введении – полная и быстрая.

После внутримышечного введения 30 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) составляет 1,74 - 3,1 мкг/мл, 60 мг – 3,23 – 5,77 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) – 15 - 73 мин и 30-60 мин, соответственно; C_{max} после внутривенной инфузии 15 мг – 1,96 - 2,98 мкг/мл, 30 мг – 3,69 - 5,61 мкг/мл. Время достижения равновесных концентраций (C_{ss}) при парентеральном введении 30 мг 4 раз в сутки (выше субтерапевтической) – 24 часа, C_{ss} при внутримышечном введении 15 мг составляет 0,65 - 1,13 мкг/мл, C_{ss} при внутримышечном введении 30 мг составляет 1,29 – 2,47 мкг/мл.

Распределение. 99% препарата связывается с белками плазмы крови и при гипоальбуминемии количество свободного вещества в крови увеличивается.

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

Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плаценту (10%). В небольших количествах обнаруживается в грудном молоке.

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

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

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 ч (3,5 - 9,2 ч после внутримышечного введения 30 мг, 4 – 7,9 ч после внутривенного введения 30 мг). $T_{1/2}$ удлиняется 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), $T_{1/2}$ составляет 10,3 - 10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности - более 13,6 ч.

Общий клиренс при внутримышечном введении 30 мг составляет в среднем 0,023 л/ч/кг, у пожилых пациентов - 0,019 л/ч/кг, при внутримышечном введении 30 мг пациентам с почечной недостаточностью (при концентрации креатинина в плазме 19 - 50 мг/л) общий клиренс составляет 0,015 л/ч/кг.

Не выводится при гемодиализе.

Показания к применению.

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности: травмы, зубная боль, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, онкологические заболевания, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит, вывихи, растяжения, ревматические заболевания.

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

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к кеторолаку, 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 и двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (в том числе язвенный колит, болезнь Крона) в стадии обострения;
- цереброваскулярное или иное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него;
- гемофилия и другие нарушения свертывания крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- печеночная недостаточность тяжелой степени или активное заболевание печени;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- одновременное применение с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития,

антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин;

- детский возраст до 16 лет;

- беременность, период грудного вскармливания.

Препарат не применяют для обезболивания перед и во время хирургических операций из-за высокого риска кровотечения, а также для лечения хронических болей.

С осторожностью.

Бронхиальная астма; наличие факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ: алкоголизм, табакокурение, холецистит; послеоперационный период; хроническая сердечная недостаточность; отечный синдром; артериальная гипертензия; почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин); холестаз; активный гепатит; сепсис; системная красная волчанка; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; длительное применение НПВП; тяжелые соматические заболевания; заболевания щитовидной железы; туберкулез; одновременный прием пероральных глюкокортикостероидов (в том числе преднизолона), антиагрегантов (в том числе клопидогрела), 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.

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано.

После применения НПВП на ранних сроках беременности возможен повышенный риск выкидышей, пороков сердца и гастрошизиса.

Известно, что НПВП могут подвергать плод риску возникновения пороков развития сердечно-легочной системы (преждевременное закрытие аортального протока и легочная артериальная гипертензия).

При применении НПВП у женщин, начиная с 20-ой недели беременности, возможно развитие маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

При применении НПВП в конце беременности у матери и новорожденного может наблюдаться продление времени кровотечения из-за антиагрегантного действия препарата, которое может возникнуть даже после приема очень низких доз; ингибирование сокращений матки, приводящее к отсрочке родоразрешения или продолжительным родам.

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

Период грудного вскармливания

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Кеторолак проникает в материнское молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить, так как препарат, ингибируя синтез простагландинов, может вызвать неблагоприятные эффекты у новорожденных.

Способ применения и дозы.

Препарат вводят глубоко внутримышечно или внутривенно, в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного. При необходимости одновременно можно дополнительно принимать опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах.

Внутримышечный путь введения

Разовые дозы при однократном введении:

- Пациентам до 65 лет – 10 – 30 мг внутримышечно в зависимости от тяжести болевого синдрома;
- Пациентам старше 65 лет или с нарушением функции почек – 10 – 15 мг внутримышечно.

Дозы при многократном внутримышечном введении:

- Пациентам до 65 лет вводят 10 – 30 мг, затем по 10 – 30 мг каждые 4 – 6 часов;
- Пациентам старше 65 лет или с нарушением функции почек – по 10 – 15 мг каждые 4 – 6 часов.

Максимальная суточная доза для пациентов до 65 лет не должна превышать 90 мг, а для пациентов старше 65 лет или с нарушением функции почек – 60 мг при внутримышечном пути введения.

Внутривенный путь введения

- Взрослым до 65 лет и детям старше 16 лет струйно вводят 10 – 30 мг, затем – по 10 – 30 мг через каждые 6 часов, при непрерывной инфузии с помощью инфузоматора начальная доза 30 мг, а затем скорость инфузии составляет 5 мг/ч;
- Пациентам старше 65 лет или с нарушением функции почек вводят струйно по 10 – 15 мг каждые 6 часов.

Максимальная суточная доза для взрослых до 65 лет и детей старше 16 лет не должна превышать 90 мг, а для пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек –

60 мг, как при внутримышечном, так и при внутривенном путях введения.

Непрерывная внутривенная инфузия не должна продолжаться более 24 часов.

Продолжительность курса лечения не должна превышать 2 суток.

При переходе с парентерально введения препарата на его прием внутрь 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 нарушенной функцией почек. При этом доза препарата в таблетках в день перехода не должна превышать 30 мг.

Побочное действие.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от 1/100 до $< 1/10$), нечасто (от 1/1000 до $< 1/100$), редко (от 1/10000 до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

В связи с применением кеторолака отмечались следующие побочные действия:

Со стороны пищеварительной системы: 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 желудочно-кишечного тракта (в т.ч. с перфорацией и/или кровотечением – абдоминальная боль, спазм или жжение в эпигастральной области, мелена, рвота по типу "кофейной гущи", тошнота, изжога и др.), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

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, отеки почечного генеза, повышение или снижение объема мочи, нефрит.

Со стороны органов чувств: редко - снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в т.ч. нечеткость зрительного восприятия), нарушение вкуса.

Со стороны дыхательной системы: редко - бронхоспазм, ринит, отек гортани (одышка, затруднение дыхания).

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 сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение артериального давления,

редко – отек легких, обморок.

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

Со стороны системы гемостаза: редко - кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, обострение язвенного колита или болезни Крона.

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

Местные реакции: нечасто – жжение или боль в месте введения.

Аллергические реакции: 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).

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

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

Передозировка.

Симптомы: (при однократном введении): 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 образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (необходимо 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 солей лития и усиление токсичности этих веществ.

Одновременное применение с непрямymi антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск возникновения кровотечения.

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.

Антацидные средства не влияют на полноту всасывания кеторолака.

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

Совместное применение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Кеторолак повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

При применении 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.

Раствор для инъекций не следует смешивать в одном шприце с морфина сульфатом, прометазинном и гидроксизинном из-за выпадения осадка. Фармацевтически несовместим с раствором трамадола, препаратами лития.

Раствор для инъекций совместим с физиологическим раствором, 5 % раствором декстрозы, раствором Рингера и Рингера-лактата, раствором «Плазма-Лит 148 водный раствор», а также с инфузионными растворами, содержащими аминафиллин, лидокаина гидрохлорид, допамина гидрохлорид, инсулин короткого действия и гепарина натриевую соль.

Особые указания.

Гиповолемия повышает риск развития побочных реакций со стороны почек.

При необходимости можно применять в комбинации с опиоидными анальгетиками.

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

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

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

Для снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии применяют антацидные лекарственные средства, мизопростол, а также препараты, понижающих секрецию желез желудка (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку у значительной части пациентов при применении препарата развиваются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, головная боль), рекомендуется избегать выполнения работ, требующих повышенного внимания и быстроты реакций (вождение автотранспорта, работа с механизмами и пр.).

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 30 мг/мл.

По 1 мл в ампулы из стекла (USP, тип I).

По 10 ампул, уложенных в бумажный желобчатый поддон с перегородками, вместе с инструкцией по применению в пачку.

Условия хранения.

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

Срок годности. 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: отпускают 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

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 Фармасьютикалз 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

Менеджер по регистрации лекарственных средств

Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия



Е.А. Цветкова