

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доломин, 30 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кеторолак.

Каждый мл раствора препарата содержит 30 мг кеторолака трометамола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Доломин показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 16 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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.

Способ применения

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кеторолаку или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Доломин следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

- 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.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 тромбксана и продлевает время кровотечения, в отличие от длительного действия ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов нормализуется после отмены кеторолака в течение 24–48 часов;
- 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан во время беременности.

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

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной

концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

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 эпигастриальной 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).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение симптоматическое (поддержание жизненно важных функций в организме). Диализ малоэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M01AB15

Механизм действия

Нестероидный противовоспалительный препарат. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ($T_{C_{\max}}$) – 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол (спирт этиловый 95 % или 96 % в пересчете на 100 % вещество)

Натрия хлорид

Натрия гидроксида раствор 1 М или хлороводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

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

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

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

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Доломин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.