

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кеторолак, 15.75 мг/доза, спрей назальный дозированный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кеторолак.

Каждая доза содержит 15,75 мг кеторолака (в виде кеторолака трометамола (трометамин)).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Спрей назальный дозированный.

Прозрачная жидкость желтого или зеленовато-желтого цвета со специфическим запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кеторолак показан взрослым пациентам для кратковременного (до 5 дней) лечения боли от умеренной до умеренно сильной интенсивности, которая требует анальгезии опиоидными анальгетиками.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Общая продолжительность применения препарата Кеторолак отдельно или последовательно с другими лекарственными формами кеторолака (в/в или перорально) не должна превышать 5 дней вследствие возможности увеличения частоты и тяжести нежелательных реакций, связанных с рекомендуемыми дозами.

Препарат не следует применять одновременно с другими лекарственными формами кеторолака или другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Взрослые пациенты

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг препарата Кеторолак (одно впрыскивание 15,75 мг в каждую ноздрию) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 126 мг (четыре дозы).

Взрослые пациенты с массой тела менее 50 кг

Рекомендуемая доза составляет 15,75 мг препарата Кеторолак (одно впрыскивание 15,75 мг только в одну ноздрию) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (четыре дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты старше 65 лет

Рекомендуемая доза составляет 15,75 мг препарата Кеторолак (одно впрыскивание 15,75 мг только в одну ноздрию) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (четыре дозы) (см. раздел 5.2.6.).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек применять препарат не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

Для пациентов с легким/умеренным нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 15,75 мг препарата Кеторолак (одно впрыскивание 15,75 мг только в одну ноздрю) каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (четыре дозы) (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кеторолак у детей от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют. Применение противопоказано.

Способ применения

Препарат не предназначен для ингаляций. Не делайте вдохов при применении этого продукта.

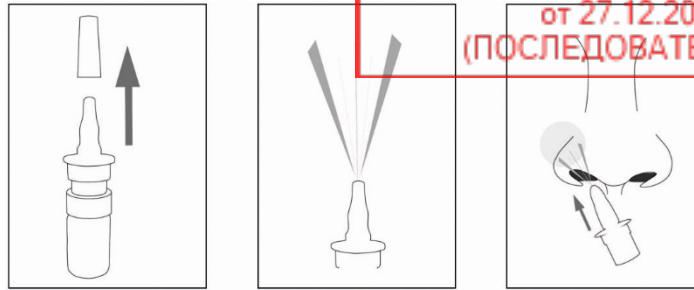
Препарат Кеторолак применяется интраназально.

Перед первым применением препарата следует интенсивно встряхнуть флакон, снять колпачок, несколько раз нажать на дозатор-распылитель, держа флакон на расстоянии вытянутой руки от тела, направляя брызги в воздух, пока не сформируется равномерное облако спрея.

Если после последнего применения препарата прошло более суток, первое распыление следует сделать в воздух, предварительно встряхнув флакон, для предотвращения применения неполной дозы. В период между использованиями флакон с препаратом следует хранить с плотно закрытым колпачком.

Важно ввести лекарственный препарат в правильное место в носу, чтобы он был наиболее эффективным, для этого нужно выполнить следующую процедуру.

1. Перед применением препарата Кеторолак следует прочистить ноздри (мягко высморкаться).
2. При применении флакон следует держать распылителем вверх.
3. Наклонить голову немного вперед.
4. Ввести распылитель в левую ноздрю, слегка наклонив кончик распылителя от центра носа.
5. Задержать дыхание и сделать одно впрыскивание, нажав на дозатор-распылитель.
6. Сразу после впрыскивания возобновить дыхание через рот. Зажать нос, чтобы удержать спрей, если он начнет вытекать.
Если назначено только одно впрыскивание на дозу, введение считается завершенным.
Если назначена доза в 2 впрыскивания, повторить процедуру с правой ноздрей.
7. Надеть колпачок.



4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кеторолаку или к любому из компонентов препарата.
- Астма, крапивница или другие реакции аллергического типа после приема ацетилсалициловой кислоты (аспирина) или других НПВП.
- Послеоперационный период при аортокоронарном шунтировании (АКШ).
- Применение у пациентов с язвенной болезнью в фазе обострения или с недавним желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.4.).
- Применение в качестве профилактического анальгетического средства при любом обширном хирургическом вмешательстве (см. раздел 4.4.).
- Применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов с риском развития почечной недостаточности вследствие гиповолемии.
- Применение во время родов и родоразрешения (см. раздел 4.6.).
- Применение у пациентов с предполагаемым или подтвержденным цереброваскулярным кровотечением, у пациентов с геморрагическим диатезом, нарушением гемостаза и у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с пробенецидом (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с пентоксифиллином (см. раздел 4.5.).
- Беременность, период родов, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечно-сосудистые тромботические явления

Клинические исследования нескольких ЦОГ-2 селективных и неселективных НПВП продолжительностью до трех лет показали повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых (СС) тромботических событий, включая инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, которые могут быть смертельными. На основании имеющихся данных неясно, является ли риск сердечно-сосудистых тромботических явлений одинаковым для всех НПВП. Относительное увеличение частоты серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений по сравнению с исходным уровнем, вызванное применением НПВП, по-видимому, одинаково у лиц, имеющих и не имеющих установленные сердечно-сосудистые заболевания или факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска наблюдалась более высокая абсолютная частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений вследствие их повышенной частоты на исходном уровне. В некоторых наблюдательных исследованиях было показано, что повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений отмечается уже в первые недели

лечения. Усиление риска сердечно-сосудистых тромботических осложнений наиболее стабильно наблюдалось при применении более высоких доз.

Чтобы свести к минимуму потенциальный риск нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих НПВП, используйте наименьшую эффективную дозу в течение как можно более короткого периода времени. Врачи и пациенты должны быть внимательны к развитию таких явлений на протяжении всего курса лечения, даже при отсутствии предшествующих сердечно-сосудистых симптомов. Пациентов следует информировать о симптомах серьезных сердечно-сосудистых явлений и мерах, необходимых в случае их возникновения.

Убедительные доказательства того, что одновременное применение аспирина снижает повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений, связанных с применением НПВП, отсутствуют. Одновременное применение аспирина и НПВП, таких как кеторолак, увеличивает риск серьезных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Статус в отношении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ)

В двух крупномасштабных контролируемых клинических исследованиях селективного в отношении ЦОГ-2 НПВП для лечения боли в первые 10–14 дней после операции АКШ выявили повышенную частоту инфаркта миокарда и инсульта. НПВП противопоказаны при АКШ (см. раздел 4.3.).

Пациенты после инфаркта миокарда

В наблюдательных исследованиях, зарегистрированных в Датском национальном реестре, было показано, что пациенты, получавшие НПВП в период после ИМ, подвергались повышенному риску повторного инфаркта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любых причин начиная с первой недели лечения. В этой же когорте частота смертности в первый год после ИМ составила 20 на 100 человеко-лет у пациентов, получавших НПВП, по сравнению с 12 на 100 человеко-лет у пациентов, не получавших НПВП. Хотя абсолютный уровень смертности несколько снизился по прошествии первого года после ИМ, повышенный относительный риск смерти у пациентов, получавших НПВП, сохранялся в течение как минимум следующих четырех лет наблюдения.

Следует избегать применения препарата у пациентов с недавним инфарктом миокарда, за исключением случаев, когда ожидается, что польза превысит риск повторных сердечно-сосудистых тромботических явлений. При применении препарата у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда следует наблюдать за пациентами на предмет признаков ишемии сердца.

Желудочно-кишечное кровотечение, язвы и перфорация

Препарат Кеторолак противопоказан пациентам с активной пептической язвой и (или) желудочно-кишечным кровотечением, а также пациентам с недавним желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3.).

НПВП, включая кеторолак, вызывают серьезные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая воспаление, кровотечение, язвы и перфорацию пищевода, желудка, тонкой или толстой кишки, которые могут привести к летальному исходу. Эти серьезные нежелательные явления могут возникнуть в любое время, с предупреждающими симптомами или без них, у пациентов, получающих НПВП. Только у одного из пяти пациентов с серьезными нежелательными явлениями со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при терапии НПВП, наблюдаются

симптомы. Язвы верхних отделов ЖКТ, массивные кровотечения или перфорации, вызванные применением НПВП, наблюдали примерно у 1 % пациентов, получавших лечение в течение 3–6 месяцев, и примерно у 2–4 % пациентов, получавших лечение в течение одного года. Однако даже у кратковременной терапии НПВП имеется риск.

Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, язв и перфорации

У пациентов с язвенной болезнью в анамнезе и (или) желудочно-кишечными кровотечениями, получавшие НПВП, риск развития желудочно-кишечных кровотечений был выше в 10 раз, чем у пациентов без указанных факторов риска.

Прочие факторы, повышающие риск желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, получающих НПВП, включают: более длительную терапию НПВП; одновременное применение пероральных кортикостероидов, аспирина, антикоагулянтов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС); курение; употребление алкоголя; старший возраст и плохое общее состояние здоровья.

Большинство сообщений о явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта с летальными исходами приходится на пожилых или ослабленных пациентов. Кроме того, пациенты с прогрессирующим заболеванием печени и (или) коагулопатией подвергаются повышенному риску желудочно-кишечных кровотечений.

Для снижения риска развития НПВП-гастропатии назначаются антацидные лекарственные средства, мизопростол, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ:

- следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом;
- следует избегать одновременного применения более чем одного НПВП;
- следует избегать применения препарата у пациентов с повышенным риском, за исключением случаев, когда польза может превысить повышенный риск кровотечения. Для таких пациентов следует рассмотреть альтернативные методы лечения, помимо НПВП. Не следует применять препарат Кеторолак у пациентов с активным желудочно-кишечным кровотечением;
- необходимо обращать внимание на признаки и симптомы язв желудочно-кишечного тракта и кровотечения во время терапии НПВП;
- при подозрении на серьезное нежелательное явление со стороны желудочно-кишечного тракта следует немедленно начать обследование и лечение и прекратить применение препарата Кеторолак, пока не будет исключено серьезное нежелательное явление со стороны желудочно-кишечного тракта;
- при одновременном применении низких доз аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо более внимательно наблюдать за пациентами в отношении признаков желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.5.);
- следует соблюдать осторожность при назначении препарата Кеторолак пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку их состояние может усугубиться.

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях примерно у 1 % пациентов, получавших НПВП, наблюдали повышение уровня АЛТ или АСТ (в три и более раз превышающее верхнюю границу нормы [ВГН]). Кроме того, сообщалось о редких, иногда с летальным исходом, случаях тяжелого поражения печени, включая фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность.

Повышение АЛТ или АСТ (менее чем в три раза выше верхней границы нормы) может наблюдаться у 15 % пациентов, получающих НПВП, включая кеторолак.

Следует информировать пациентов о тревожных признаках и симптомах гепатотоксичности (например, тошнота, утомляемость, вялость, диарея, зуд, желтуха, болезненность в правом подреберье и гриппоподобные симптомы). При развитии клинических признаков и симптомов, соответствующих заболеванию печени, или системных проявлений (например, эозинофилия, сыпь и т. д.), следует немедленно прекратить применение препарата Кеторолак и провести клиническое обследование пациента.

Артериальная гипертензия

НПВП, включая Кеторолак, могут привести к появлению артериальной гипертензии или ухудшению диагностированной артериальной гипертензии, что может способствовать повышению частоты сердечно-сосудистых явлений. У пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), тиазидные или петлевые диуретики, может наблюдаться нарушение ответа на эти методы лечения при применении НПВП (см. раздел 4.5.).

Следует контролировать артериальное давление (АД) в начале лечения НПВП и на протяжении всего курса терапии.

Сердечная недостаточность и отеки

По результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований коксибов и традиционных НПВП было продемонстрировано примерно двукратное увеличение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов, получавших селективные ингибиторы ЦОГ-2, и у пациентов, получавших неселективные НПВП, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В исследовании, зарегистрированном в Датском национальном реестре пациентов с сердечной недостаточностью, применение НПВП увеличивало риск ИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерти.

Кроме того, у некоторых пациентов, получавших НПВП, наблюдали задержку жидкости и отеки. Применение кеторолака может снизить сердечно-сосудистые эффекты некоторых лекарственных средств, используемых для лечения этих заболеваний (например, диуретиков, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина [БРА]) (см. раздел 4.5.).

Следует избегать применения препарата Кеторолак у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, если только ожидаемая польза не перевешивает риск ухудшения сердечной недостаточности. При применении препарата Кеторолак у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью следует наблюдать за пациентами на предмет признаков усиления сердечной недостаточности.

Почечная токсичность

Кеторолак и его метаболиты выводятся преимущественно через почки. Пациенты со сниженным клиренсом креатинина будут иметь уменьшенный клиренс препарата (см. раздел 5.2.). Препарат Кеторолак противопоказан пациентам с выраженным нарушением функции почек (см. раздел (4.3.)).

Длительное применение НПВП вызывало папиллярный некроз почек и другие повреждения почек. Почечную токсичность наблюдали также у пациентов, у которых почечные простагландины играют компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. У этих пациентов применение НПВП может вызвать дозозависимое снижение образования простагландинов, а также почечного кровотока, что может спровоцировать выраженную декомпенсацию функции почек. Наибольшему риску возникновения этой реакции подвергаются пациенты с нарушением функции почек, обезвоживанием, гиповолемией, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, получающие диуретики и ингибиторы АПФ или БРА, а также пациенты пожилого возраста. Прекращение терапии НПВП обычно сопровождается восстановлением состояния, имевшегося до лечения.

В контролируемых клинических исследованиях информация о применении препарата Кеторолак у пациентов с прогрессирующим нарушением функции почек отсутствует. Влияние препарата Кеторолак на почки может ускорить прогрессирование нарушения функции почек у пациентов с ранее существовавшим заболеванием почек.

Следует корректировать гидратацию у пациентов с обезвоживанием или гиповолемией до начала применения препарата Кеторолак. Мониторинг функции почек у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, сердечной недостаточностью, обезвоживанием или гиповолемией во время применения Кеторолак (см. раздел 4.5.). Следует избегать применения препарата Кеторолак у пациентов с прогрессирующим нарушением функции почек, за исключением случаев, когда ожидаемая польза может превысить риск ухудшения функции почек. При применении препарата Кеторолак у пациентов с прогрессирующим нарушением функции почек следует наблюдать за пациентами на предмет признаков ухудшения функции почек.

Гиперкалиемия

При применении НПВП сообщалось о повышении концентрации калия в сыворотке крови, вплоть до гиперкалиемии, даже у некоторых пациентов без нарушения функции почек. У пациентов с нормальной функцией почек эти эффекты объясняются состоянием гипоренинемии-гипоальдостеронизма.

Анафилактические реакции

Применение кеторолака сопровождалось анафилактическими реакциями у пациентов с установленной гиперчувствительностью к кеторолаку и без нее, а также у пациентов с аспириновой астмой (см. раздел (4.3.)).

При возникновении анафилактической реакции следует обратиться за неотложной помощью.

Обострение астмы, связанное с чувствительностью к аспирину

У части пациентов с астмой может иметься астма с чувствительностью к аспирину, проявления которой могут включать хронический риносинусит, осложненный полипами

носа, тяжелый, потенциально смертельный бронхоспазм и (или) непереносимость аспирина и других НПВП. Поскольку сообщалось о перекрестной реактивности между аспирином и другими НПВП у чувствительных к аспирину пациентов, препарат Кеторолак противопоказан пациентам с этой формой чувствительности к аспирину (см. раздел 4.3.).

При применении препарата Кеторолак у пациентов с ранее существовавшей астмой (без известной чувствительности к аспирину), следует наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов астмы.

Тяжелые кожные реакции

НПВП, включая кеторолак, могут вызывать серьезные нежелательные реакции со стороны кожи, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут привести к летальному исходу. Эти серьезные нежелательные явления могут произойти без предшествующих событий. Следует информировать пациентов о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и прекращать применение препарата Кеторолак при первом появлении кожной сыпи или любых других признаков гиперчувствительности. Препарат Кеторолак противопоказан пациентам с предшествующими серьезными кожными реакциями на НПВП (см. раздел 4.3.).

DRESS-синдром (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами)

Сообщалось о лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) у пациентов, получавших НПВП, такие как препарат Кеторолак.

DRESS-синдром является жизнеугрожающей системной мультиорганной реакцией лекарственной гиперчувствительности, которая проявляется кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, лейкоцитозом с эозинофилией, гепатитом, а также вовлечением других органов, включая легкие. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать, даже при отсутствии явной сыпи.

При наличии таких признаков или симптомов следует прекратить применение препарата Кеторолак и немедленно обследовать пациента.

Токсичность для плода

Преждевременное закрытие артериального протока у плода

Следует избегать применения НПВП, включая препарат Кеторолак, у беременных женщин на сроке беременности около 30 недель и выше. НПВП, включая препарат Кеторолак, повышают риск преждевременного закрытия артериального протока плода примерно на этом сроке беременности.

Маловодие/неонатальное нарушение функции почек

Применение НПВП, включая препарат Кеторолак, на сроке около 20 недель беременности или позже может вызвать нарушение функции почек плода, приводящее к маловодию и, в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденных. Эти нежелательные исходы наблюдаются в среднем через несколько дней или недель лечения, хотя о маловодии в некоторых случаях сообщалось уже через 48 часов после начала применения НПВП.

Маловодие часто, но не всегда, является обратимым и купируется после отмены терапии. Осложнения длительного маловодия могут включать, например, контрактуру конечностей

и задержку созревания легких. В некоторых случаях нарушения функций почек у новорожденных требовались инвазивные процедуры, такие как заместительное переливание крови или диализ.

Если лечение НПВП требуется в период от 20 до 30 недель беременности, следует ограничить применение Кеторолака в минимальной эффективной дозе и в минимальный период. Следует рассмотреть возможность ультразвукового мониторинга околоплодных вод при лечении препаратом Кеторолак в течение более 48 часов. Следует прекратить применение препарата Кеторолак в случае возникновения маловодия и продолжать наблюдение в соответствии с клинической практикой (см. раздел 4.6.).

Гематологическая токсичность

У пациентов, получавших НПВП, наблюдали анемию. Это могло быть связано со скрытым или массивным кровотечением, задержкой жидкости или не полностью описанным влиянием на эритропоэз. Если у пациента, получающего препарат Кеторолак, наблюдаются признаки или симптомы анемии, необходимо контролировать уровень гемоглобина или гематокрит. Не следует применять препарат Кеторолак у пациентов, для которых гемостаз имеет критическое значение (см. раздел 4.3.).

НПВП, в том числе препарат Кеторолак, могут увеличивать риск кровотечений. Сопутствующие заболевания, такие как нарушения свертываемости крови, или одновременное применение варфарина, других антикоагулянтов, антиагрегантов (например, аспирин), ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), могут повысить этот риск. Следует контролировать состояние этих пациентов на наличие признаков кровотечения (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение кеторолака и препаратов, влияющих на гемостаз, включая профилактическое применение низких доз гепарина (2500–5000 ЕД каждые 12 часов), варфарина и декстранов, тщательно не изучалось, но это также может быть связано с повышенным риском кровотечения.

Пока данные таких исследований не будут доступны, следует тщательно взвешивать пользу и риск и применять такую сопутствующую терапию у этих пациентов только с особой осторожностью. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, получающих терапию, влияющую на гемостаз.

В клинических исследованиях серьезные нежелательные явления, связанные с кровотечением, чаще отмечали у пациентов, получавших кеторолак, нежели у пациентов, получавших плацебо. В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде сообщалось о послеоперационных гематомах и других признаках кровотечения, связанных с периоперационным внутривенным и внутримышечным применением кеторолака. Поэтому препарат Кеторолак необходимо применять с осторожностью в послеоперационном периоде, когда гемостаз имеет критическое значение.

Маскирование воспаления и лихорадки

Фармакологическая активность препарата Кеторолак, приводящая к уменьшению воспаления и, возможно, лихорадки, может снизить эффективность диагностических признаков при выявлении инфекций.

Мониторинг лабораторных показателей

Поскольку серьезное желудочно-кишечное кровотечение, гепатотоксичность и нарушение функции почек могут возникнуть без предупреждающих симптомов или признаков, следует рассмотреть возможность периодического наблюдения за пациентами, получающими длительное лечение НПВП, с помощью общего анализа крови и биохимического анализа.

Воздействие на глаза

Следует избегать попадания препарата Кеторолак в глаза. При попадании в глаза необходимо промыть глаза водой или физиологическим раствором и обратиться к врачу, если раздражение сохраняется более чем в течение часа.

Пациенты старше 65 лет

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Кеторолак у лиц пожилого возраста (65 лет и старше). Пожилые пациенты, по сравнению с более молодыми, подвергаются большему риску развития серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и (или) почек, связанных с применением НПВП.

Если ожидаемая польза для пожилого пациента превышает эти потенциальные риски, применение начинают с нижнего предела диапазона доз и контролируют пациентов в отношении побочных эффектов (см. раздел 4.2., 5.2.). После наблюдения реакции на начальную терапию препаратом Кеторолак следует откорректировать дозу и частоту в соответствии с потребностями конкретного пациента.

Известно, что кеторолак и его метаболиты в значительной степени выводятся почками, и риск нежелательных реакций на этот препарат может быть выше у пациентов с нарушением функции почек. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, следует соблюдать осторожность при применении препарата у этой группы пациентов, и может быть полезен контроль функции почек.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинически значимые взаимодействия кеторолака с другими лекарственными препаратами см. в таблице 1.

Таблица 1. Клинически значимые взаимодействия кеторолака с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз	
Клинические эффекты:	- Кеторолак и антикоагулянты, такие как варфарин, оказывают синергическое действие на кровотечение. Одновременное применение кеторолака и антикоагулянтов сопряжено с более высоким риском серьезного кровотечения по сравнению с применением каждого препарата в отдельности (см. раздел 5.2.). - Высвобождение серотонина тромбоцитами играет важную роль в гемостазе. Согласно результатам исследований методом «случай-контроль» и когортных эпидемиологических исследований, одновременное применение препаратов, препятствующих обратному захвату серотонина, и НПВП может усиливать риск кровотечения в большей степени, чем монотерапия НПВП. - При одновременном применении кеторолака с пентоксифиллином повышается риск кровотечения.
Меры:	следует контролировать состояние пациентов, одновременно применяющих препарат Кеторолак и антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, аспирин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

	(СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) на предмет признаков кровотечения (см. раздел 4.4.). Одновременное применение препарата Кеторолак и пентоксифиллина противопоказано (см. раздел 4.3.).
Аспирин	
<i>Клинические эффекты:</i>	В контролируемых клинических исследованиях было показано, что одновременное применение НПВП и анальгетических доз аспирина не дает большего терапевтического эффекта, чем применение только НПВП. В клиническом исследовании одновременное применение НПВП и аспирина было связано со значительно более высокой частотой нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с применением только НПВП (см. раздел 4.4.).
<i>Меры:</i>	Одновременное применение препарата Кеторолак и обезболивающих доз аспирина обычно не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечения (см. раздел 4.4.). Препарат Кеторолак не заменяет низкие дозы аспирина для защиты сердечно-сосудистой системы.
Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы	
<i>Клинические эффекты:</i>	- НПВП могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) или бета-блокаторов (в том числе пропранолола). - У пациентов пожилого возраста, с пониженным объемом жидкости (в том числе при терапии диуретиками) или с нарушением функции почек одновременное применение НПВП с ингибиторами АПФ или БРА может привести к нарушению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Эти эффекты обычно обратимы.
<i>Меры:</i>	- При одновременном применении препарата Кеторолак и ингибиторов АПФ, БРА или бета-блокаторов необходимо контролировать артериальное давление, чтобы убедиться в достижении необходимого артериального давления. - При одновременном применении Кеторолак и ингибиторов АПФ или БРА у пациентов пожилого возраста, у пациентов с гиповолемией или у пациентов с нарушением функции почек следует отслеживать признаки ухудшения функции почек (см. раздел 4.4.). - При одновременном применении этих препаратов пациенты должны получать достаточную гидратацию. Необходимо оценивать функцию почек в начале сопутствующего лечения и периодически в дальнейшем.
Диуретики	
<i>Клинические эффекты:</i>	Согласно данным клинических исследований и пострегистрационного наблюдения, НПВП снижают натрийуретический эффект петлевых диуретиков (например, фуросемида) и тиазидных диуретиков у некоторых пациентов. Этот эффект объясняется ингибированием НПВП синтеза простагландинов в почках.
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак с диуретиками следует наблюдать за пациентами на предмет признаков ухудшения функции почек, а также проверять эффективность диуретиков, включая антигипертензивный эффект (см. раздел 4.4.).
Дигоксин	
<i>Клинические эффекты:</i>	Отмечалось, что одновременное применение кеторолака и дигоксина увеличивает концентрацию дигоксина в сыворотке крови и продлевает период полувыведения дигоксина.
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак и дигоксина необходимо контролировать уровень дигоксина в сыворотке крови.
Литий	
<i>Клинические эффекты:</i>	НПВП вызывают повышение уровня лития в плазме и снижение почечного клиренса лития. Средняя минимальная концентрация лития увеличилась на 15%, а почечный клиренс снизился примерно на 20%. Этот эффект объясняется ингибированием НПВП синтеза простагландинов в почках.
<i>Меры:</i>	Во время одновременного применения Кеторолак и лития необходимо отслеживать признаки токсического воздействия лития на пациентов.

Метотрексат	
<i>Клинические эффекты:</i>	Одновременное применение НПВП и метотрексата может повысить риск токсичности метотрексата (например, нейтропении, тромбоцитопении, нарушения функции почек).
<i>Меры:</i>	Во время одновременного применения препарата Кеторолак и метотрексата необходимо отслеживать состояние пациентов на предмет токсического воздействия метотрексата.
Циклоспорин	
<i>Клинические эффекты:</i>	Одновременное применение препарата Кеторолак и циклоспорина может повысить нефротоксичность циклоспорина.
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак и циклоспорина необходимо отслеживать состояние пациентов на предмет признаков ухудшения функции почек.
НПВП и салицилаты	
<i>Клинические эффекты:</i>	Одновременное применение кеторолака с другими НПВП или салицилатами (например, дифлунизалом, салсаламом) увеличивает риск желудочно-кишечной токсичности с незначительным увеличением эффективности или без него (см. раздел 4.4. и 5.2.).
<i>Меры:</i>	Не рекомендуется одновременное применение кеторолака с другими НПВП или салицилатами.
Пеметрексед	
<i>Клинические эффекты:</i>	Одновременное применение препарата Кеторолак и пеметрекседа может увеличить риск обусловленной пеметрекседом миелосупрессии, почечной и желудочно-кишечной токсичности (см. инструкцию по применению пеметрекседа).
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак и пеметрекседа состояние пациентов с нарушением функции почек, у которых клиренс креатинина колеблется от 45 до 79 мл/мин, необходимо отслеживать на предмет миелосупрессии, токсического воздействия на почки и желудочно-кишечный тракт. Следует избегать применения НПВП с коротким периодом полувыведения (например, диклофенака, индометацина) в течение двух дней до применения, в день применения и в течение двух дней после применения пеметрекседа. При отсутствии данных о потенциальном взаимодействии пеметрекседа и НПВП с более длительным периодом полувыведения (например, мелоксикама, набуметона) пациентам, получающим эти НПВП, следует прервать применение этих НПВП по крайней мере за пять дней до применения, в день применения и через два дня после применения пеметрекседа.
Пробенецид	
<i>Клинические эффекты:</i>	Одновременное пероральное применение кеторолака и пробенецида приводит к увеличению периода полувыведения и системному воздействию (см. раздел 5.2.)
<i>Меры:</i>	Одновременное применение препарата Кеторолак и пробенецида противопоказано (см. раздел 4.3.).
Противоэпилептические препараты	
<i>Клинические эффекты:</i>	Сообщалось о спорадических случаях судорог при одновременном применении кеторолака и противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин)
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак и противоэпилептических препаратов необходимо контролировать состояние пациентов на предмет судорожных припадков.
Психотропные препараты	
<i>Клинические эффекты:</i>	Сообщалось о галлюцинациях при применении кеторолака у пациентов, получающих психотропные препараты (флуоксетин, тиаприксен, алпразолам).
<i>Меры:</i>	При одновременном применении препарата Кеторолак и психотропных препаратов необходимо отслеживать состояние пациентов на предмет галлюцинаций.

Недеполяризирующие миорелаксанты	
<i>Клинические эффекты:</i>	Сообщалось о возможном взаимодействии кеторолака и недеполяризирующих миорелаксантов, приводившем к развитию апноэ. Одновременное применение кеторолака с миорелаксантами формально не изучалось.
<i>Меры:</i>	Во время одновременного применения препарата Кеторолак и недеполяризирующих миорелаксантов необходимо отслеживать состояние пациентов на предмет апноэ.

Предшествующее симптоматическое применение интраназальных препаратов флутиказона и оксиметазолина не оказало значимого влияния на скорость или степень всасывания кеторолака.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Кеторолак проникает (около 10 %) через плацентарный барьер, возможно неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода – преждевременное закрытие аортального протока. Во время родов и в раннем послеродовом периоде, ингибируя синтез простагландинов, кеторолак может отрицательно повлиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений.

Применение препарата противопоказано в период беременности и родов.

Лактация

Выделяется с грудным молоком: при приеме внутрь матерью 10 мг кеторолака $C_{\max}$ в грудном молоке достигается через 2 ч после приема первой дозы и составляет 7,3 нг/мл, через 2 ч после применения второй дозы кеторолака (при применении препарата 4 раза/сут) $C_{\max}$ составляет 7,9 нг/мл.

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Поскольку при применении Кеторолака могут развиваться нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль), пациентам, деятельность которых требует высокой скорости психомоторных реакций (например, управление транспортным средством или механизмами), рекомендуется соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о нежелательных явлениях кеторолака в форме спрея назального дозированного основаны на результатах, полученных у пациентов-участников плацебо-контролируемых исследований эффективности при острой боли после обширного хирургического вмешательства. В исследованиях приняли участие 828 пациентов (183 мужчины, 645 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет и старше.

Пациенты, принимавшие участие в исследованиях послеоперационной боли, перенесли обширные абдоминальные, ортопедические, гинекологические или другие хирургические вмешательства: 455 пациентов получали препарат кеторолака в форме спрея назального дозированного (31,5 мг) три или четыре раза в сутки в течение 5 дней, 245 пациентов

получали плацебо. Большинство пациентов одновременно получали опиоиды, в основном морфин методом контролируемой пациентом анальгезии.

Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции были связаны с местными симптомами, например, дискомфортом или раздражением в области носа (таблица 1). Эти реакции обычно носили легкий и преходящий характер.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с применением препарата, приводившими к преждевременному прекращению терапии, были дискомфорт в носу или боль в носу (риналгия).

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные реакции (отмечались у 2% и более участников или по крайней мере в 2 раза чаще чем в группе плацебо), зарегистрированные в контролируемых клинических исследованиях кеторолака в форме спрея назального дозированного у пациентов в постоперационном периоде

Нежелательная реакция	Частота у пациентов, получавших кеторолак в форме спрея назального (N=245)
Дискомфорт в области носа	15%
Риналгия	13%
Повышенное слезотечение	5%
Раздражение горла	4%
Олигурия	3%
Сыпь	3%
Брадикардия	2%
Снижение диуреза	2%
Повышение активности АЛТ и/или АСТ	2%
Артериальная гипертензия	2%
Ринит	2%

В контролируемых клинических исследованиях при обширных хирургических вмешательствах, в основном при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов, а также абдоминальной гистерэктомии, у семи пациентов (N=455, 1,5%), получавших кеторолак в форме спрея назального дозированного, отмечались серьезные нежелательные явления в виде кровотечения (4 пациента) или гематомы (3 пациента) в месте операции по сравнению с одним пациентом (N=245, 0,4%) в группе плацебо (гематома). Шести из указанных семи пациентов, получавших кеторолак в форме спрея назального дозированного, понадобилось хирургическое вмешательство и/или переливание крови, пациенту в группе плацебо впоследствии потребовалось переливание крови.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях других лекарственных форм кеторолака или других НПВП

Частота нежелательных реакций увеличивается с повышением дозы кеторолака. Необходима настороженность в отношении тяжелых осложнений лечения кеторолаком,

таких как язвы, кровотечение и перфорация ЖКТ, послеоперационное кровотечение, острая почечная недостаточность, анафилактические и анафилактоидные реакции и печеночная недостаточность. Данные осложнения могут быть серьезными у некоторых пациентов, которым показан кеторолак, особенно при неправильном применении препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных при применении кеторалака или других НПВП в контролируемых клинических исследованиях, приведена в таблице 2 ниже с разделением по системно-органным классам и по частоте. Частота возникновения определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении кеторалака или других НПВП в ходе контролируемых клинических исследований

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	анемия, увеличение времени кровотечения, пурпура
	Нечасто	экхимозы, эозинофилия, носовое кровотечение, лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания	Часто	изменение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	головная боль
	Часто	головокружение, сонливость
	Нечасто	аномальные сновидения, отклонения со стороны мышления, тревога, астения, спутанность сознания, депрессия, эйфория, экстрапирамидные симптомы, галлюцинации, гиперкинезы, неспособность сосредоточиться, бессонница, нервозность, парестезии, ступор, тремор, недомогание
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	нарушение зрения, нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	шум в ушах
	Нечасто	снижение слуха
Нарушения со стороны сердца	Часто	повышение артериального давления
	Нечасто	застойная сердечная недостаточность, учащенное сердцебиение, бледность, тахикардия, обморок
Нарушения со стороны сосудов	Часто	отеки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	боль или чувство жжения в носу
	Нечасто	астма, ринит, отек легких, одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	тошнота

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Часто	боли в области живота, метеоризм, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (желудка/ 12-перстной кишки), в т.ч. с перфорацией и/или кровотечением, стоматит, запор/диарея, ощущение переполненности ЖКТ, изжога, рвота, диспепсия
	Нечасто	анорексия, сухость во рту, отрыжка, эзофагит, чрезмерная жажда, гастрит, глоссит, рвота с кровью, повышенный аппетит, мелена, ректальное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	повышение печеночных ферментов
	Нечасто	желтуха, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	зуд, кожная сыпь, пурпура
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	нарушение функции почек
	Нечасто	цистит, дизурия, гематурия, учащение мочеиспускания, интерстициальный нефрит, олигурия/полиурия, протеинурия, почечная недостаточность, задержка мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	повышенная потливость, боль в месте введения
	Нечасто	лихорадка, инфекция, сепсис

Описание отдельных нежелательных реакций

Такие серьезные нежелательные явления, как постоперационные кровотечения в клинических исследованиях были зарегистрированы у 1,5 % пациентов, получавших интраназально кеторолак. Данный вид нежелательного явления является общим для всех лекарственных форм кеторолака и обуславливает противопоказание к применению для обезболивания перед и во время хирургических операций из-за высокого риска кровотечения, а также для лечения хронических болей (см. раздел 4.3.).

Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение некоторых НПВП, особенно в высоких дозах и длительное время, может быть ассоциировано с повышенным риском развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда или инсульт).

Другие наблюдаемые реакции (указанные в опыте пострегистрационного применения у пациентов, получающих кеторолак или другие НПВП):

со стороны организма в целом: ангионевротические отеки, смерть, реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, анафилактоидная реакция, отек гортани, отек языка, миалгия;

сердечно-сосудистая система: аритмия, брадикардия, боль в груди, приливы, гипотония, инфаркт миокарда, васкулит;

со стороны кожи: эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз;

со стороны желудочно-кишечного тракта: острый панкреатит, печеночная недостаточность, язвенный стоматит, обострение воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);

со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, панцитопения, кровотечение из послеоперационной раны (редко с необходимостью переливания крови);

со стороны обмена веществ и питания: гипергликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия;

со стороны нервной системы: асептический менингит, судороги, кома, психоз;

со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, угнетение дыхания, пневмония;

со стороны органов чувств: конъюнктивит;

со стороны мочеполовой системы: боль в боку с гематурией и (или) азотемией или без нее, гемолитико-уремический синдром.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы после острой передозировки НПВП

Головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение, угнетение дыхания, нарушение функции почек, метаболический ацидоз. Редко – диарея, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, головокружение, звон в ушах, потеря сознания, судороги.

Опыт передозировки препарата Кеторолак в форме назального спрея отсутствует. В исследованиях контролируемой передозировки при ежедневном внутримышечном введении кеторолака в дозе 360 мг в течение пяти дней (это примерно в 3 раза превышает максимальную суточную дозу препарата Кеторолак), отмечали боли в животе и пептические язвы, заживавшие после прекращения применения препарата. При однократной передозировке кеторолака трометамин отмечали боли в животе, тошноту,

рвоту, гипервентиляцию, пептические язвы и (или) эрозивный гастрит и нарушение функции почек.

Лечение

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции легких, а также наблюдение и поддержка функции сердечно-сосудистой системы. Специфического антидота нет.

Следует рассмотреть возможность вызывания рвоты и (или) применения активированного угля (60–100 граммов у взрослых, 1–2 граммов на кг массы тела у детей) и (или) осмотических слабительных средств у пациентов с симптомами, наблюдаемых в течение четырех часов после приема внутрь, или у пациентов со значительной передозировкой (в 5–10 раз больше рекомендованной дозы). Форсированный диурез, подщелачивание мочи, гемодиализ или гемоперфузия могут оказаться неэффективными из-за высокой степени связывания с белками.

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

5.1.1. Механизм действия

Кеторолак обладает обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами.

Механизм действия препарата Кеторолак, как и других НПВП, не до конца выяснен, но включает ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), раннего компонента каскада арахидоновой кислоты, что приводит к снижению синтеза простагландинов, тромбоксанов и простаглицлина.

Кеторолак является мощным ингибитором синтеза простагландинов *in vitro*. Концентрации кеторолака, достигнутые во время терапии, оказывали эффект *in vivo*. Простагландины сенсibiliзируют афферентные нервы и усиливают действие брадикинина, вызывающего боль, на животных моделях. Простагландины являются медиаторами воспаления. Поскольку кеторолак является ингибитором синтеза простагландинов, механизм его действия может быть обусловлен снижением содержания простагландинов в периферических тканях.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Кеторолак оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. По силе анальгезирующего эффекта кеторолак сопоставим с морфином, значительно превосходя другие НПВП. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

Как и другие НПВП кеторолак, обладая антиагрегантным действием, может увеличивать время кровотечения, а также, обладая способностью ингибировать образование простагландинов, может уменьшать почечный кровоток и оказывать нефротоксическое действие.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Для оценки эффективности и безопасности кеторолака в лекарственной форме спрей назальный дозированный проведено четыре клинических исследования у пациентов с острой сильной и умеренной послеоперационной болью различного генеза (удаление ретинированных моляров, абдоминальные и ортопедические хирургические вмешательства). Препарат превосходил по эффективности плацебо в отношении уменьшения интенсивности послеоперационной боли и потребности в наркотических анальгетиках. После интраназального применения кеторолака заметное уменьшение боли наблюдалось уже через 20 минут, контроль боли сохранялся в течение 8 часов наблюдения. По данным клинических исследований вероятность развития нежелательных реакций увеличивается по мере увеличения дозы кеторолака (см. раздел 4.8.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Периоды полувыведения кеторолака при интраназальном и внутримышечном применении были одинаковыми. Биодоступность кеторолака при интраназальном применении в дозе 31,5 мг составила примерно 60 % по сравнению с внутримышечным введением (см. таблицу 2).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры кеторолака трометамин после внутримышечного (в/м) и интраназального (и/н) введения

Кеторолака трометамин	C_{max} (SD) нг/мл	t_{max} (диапазон) часы	$AUC_{0-\infty}$ (SD) нг•ч/мл	$T_{1/2}$ (SD) часы
30 мг в/м (1,0 мл раствора 30 мг/мл)	2382,2 (432,7)	0,75 (0,25-1,03)	11152,8 (4260,1)	4,80 (1,18)
31,5 мг и/н (2 x 100 мкл 15 %-го раствора)	1805,8 (882,8)	0,75 (0,50-2,00)	7477,3 (3654,4)	5,24 (1,33)
15 мг в/м (0,5 мл раствора 30 мг/мл)	1163,4 (279,9)	0,75 (0,25-1,50)	5196,3 (2076,7)	5,00 (1,72)

C_{max} - максимальная концентрация в плазме; t_{max} - время C_{max} ; $AUC_{0-\infty}$ - полная площадь под кривой зависимости концентрации от времени; $T_{1/2}$ - период полувыведения; SD - стандартное отклонение. Все значения являются средними, за исключением t_{max} , для которого приводятся медианные значения.

5.2.1. Абсорбция

Фармакокинетические профили кеторолака при интраназальном и внутримышечном путях введения схожи. При интраназальном введении кеторолак быстро абсорбируется, максимальная концентрация в крови (C_{max}) достигается через 30-60 минут. Биодоступность кеторолака при интраназальном введении составляет приблизительно 60-75 % по сравнению с внутримышечным путем введения. Степень экспозиции (AUC) кеторолака при интраназальном введении в дозе 30 мг была примерно сопоставима с таковой при внутримышечном введении в дозе 20 мг.

5.2.2. Распределение

На основании результатов скинтиграфических исследований установлено, что после впрыскивания/распыления в носовой ход кеторолака в форме назального спрея, основная часть кеторолака распределялась в полости носа и глотке, менее 20% – в пищеводе и желудке, а в легких кеторолак не обнаруживали или обнаруживали в незначительном количестве (<0,5 %).

Средний кажущийся объем распределения ($V\beta$) кеторолака трометамин после полного распределения составил примерно 13 литров. Этот параметр был определен на основе данных об однократном применении. Было продемонстрировано, что рацемат кеторолака трометамин в высокой степени связывается с белками (99,2 %). Тем не менее, концентрации в плазме, достигающие 10 мкг/мл, будут занимать только примерно 5 % участков связывания альбумина. Таким образом, несвязанная фракция каждого энантиомера будет постоянной в терапевтическом диапазоне. Однако снижение уровня сывороточного альбумина приведет к увеличению концентрации свободного лекарства. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамида не изменяли связывание кеторолака с белками. Исследования *in vitro* показывают, что при терапевтических концентрациях салицилата (300 мкг/мл) связывание кеторолака снижалось примерно с 99,2 % до 97,5 %, что представляет собой потенциальное двукратное увеличение уровня несвязанного кеторолака в плазме.

Связывание варфарина с белками плазмы *in vitro* лишь незначительно снижается при применении кеторолака (контроль – 99,5 % в сравнении с 99,3 %), если концентрации кеторолака в плазме достигают 5–10 мкг/мл.

Кеторолак трометамин выделяется с грудным молоком.

5.2.3. Биотрансформация

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

В исследованиях на животных или людях не было показано, что кеторолак индуцирует или ингибирует печеночные ферменты, способные метаболизировать кеторолак или другие препараты.

5.2.4. Элиминация

Основной путь выведения кеторолака и его метаболитов – через почки. Около 92 % принятой дозы обнаруживается в моче, примерно 40 % – в виде метаболитов и 60 % – в виде неизмененного кеторолака. Примерно 6 % дозы выводится с калом. В исследовании - однократного применения кеторолака трометамин в дозе 10 мг ($n = 9$) было продемонстрировано, что S-энантиомер выводится примерно в два раза быстрее, чем R-энантиомер, и что клиренс не зависит от пути введения. Это означает, что соотношение концентраций S/R в плазме снижается со временем после каждой дозы. У человека инверсия R-формы в S-форму незначительна или отсутствует вообще.

Период полувыведения S-энантиомера кеторолака трометамин составлял примерно 2,5 часа ($SD \pm 0,4$) по сравнению с 5 часами ($SD \pm 1,7$) для R-энантиомера. В других исследованиях сообщалось, что период полувыведения рацемата находится в пределах от 5 до 6 часов.

Выделяется с грудным молоком, проникает через плацентарный барьер.

Не выводится путем гемодиализа.

5.2.5. Линейность/нелинейность

В терапевтических дозах кеторолак характеризуется линейной фармакокинетикой. Для доз 15 мг и 30 мг была установлена пропорциональность дозе.

5.2.6. Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты старше 65 лет

У добровольцев старше 65 лет при однократном интраназальном применении кеторолака в форме назального спрея (31,5 мг) отмечалась тенденция к более высоким значениям C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ кеторолака, чем у лиц молодого возраста. В связи с чем для лиц старше 65 лет в клинической практике рекомендовано не превышать однократную рекомендованную дозу.

Пациенты с нарушением функции почек

На основании данных только об однократном применении средний период полувыведения кеторолака трометамин у пациентов с нарушением функции почек составляет от 6 до 19 часов и зависит от степени нарушения функции почек. Имеется слабая корреляция между клиренсом креатинина и общим клиренсом кеторолака трометамин у лиц пожилого возраста и пациентов с нарушениями функции почек ($r = 0,5$).

У пациентов с заболеваниями почек значения AUC_{∞} каждого энантиомера были выше примерно на 100% по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. Объем распределения удваивается для S-энантиомера и увеличивается на 1/5 для R-энантиомера. Увеличение объема распределения кеторолака трометамин предполагает увеличение несвязанной фракции. Соотношение AUC_{∞} энантиомеров кеторолака трометамин у здоровых лиц и пациентов оставалось одинаковым, что указывает на отсутствие избирательного выведения любого энантиомера у пациентов по сравнению со здоровыми участниками.

91 % (40 % в виде метаболитов) кеторолака выводится с мочой. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью назначение кеторолака противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У семи пациентов с заболеваниями печени по сравнению со здоровыми добровольцами не было выявлено существенных различий в оценках периода полувыведения, значений AUC_{∞} и C_{max} .

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях при интраназальном введении отмечались характерные для других путей введения кеторолака токсические эффекты (преимущественно в виде поражения ЖКТ и почек). Дополнительных существенных токсических эффектов, связанных с новым (интраназальным) путем введения, не установлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

калия дигидрофосфат;

натрия эдетат;

натрия гидроксид;

вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2-8 °С).

После первого применения флакон с препаратом хранить при температуре от 2 до 25 °С в течение 5 дней, после чего флакон с остатками препарата утилизировать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Каждый флакон с назальным спреем содержит достаточное количество раствора для 40 распылений (впрыскиваний). В каждом впрыскивании (дозе) содержится 15,75 мг кеторолака трометамола. Дозатор-распылитель назальный предназначен для введения точно отмеренных доз по 100 мкл на одно впрыскивание.

Флакон темного стекла с дозатором-распылителем назальным и предохранительным колпачком из полимерных материалов.

40 доз во флаконе.

Один флакон вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармамед»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Сергиевское,
ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, пом. 2

Тел./факс: + 7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармамед»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Сергиевское,
ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, пом. 2

Тел./факс: + 7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 25030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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