

ИНСТРУКЦИЯ

ЛП - 004929 - 130718

по медицинскому применению лекарственного препарата

СОГЛАСОВАНО

**КЕТОРОЛ® ЭКСПРЕСС**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Кеторол® Экспресс

**Международное непатентованное наименование:** кеторолак.

**Лекарственная форма:** таблетки, диспергируемые в полости рта.

**Состав**

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит:

*Действующее вещество:* кеторолака трометамин (кеторолака трометамол) 10,000 мг;

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид, бутилгидроксианизол, маннитол, кросповидон (тип А), сукралоза, ароматизатор мятный, краситель хинолиновый желтый (E104), магния стеарат.

**Описание**

Круглые, плоские таблетки с фаской, светло-желтого цвета с гравировкой «1» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат.

**Код АТХ:** M01AB15

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, играющих важную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой.

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.

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

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь кеторолак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови (0,7-1,1 мкг/мл) достигается через 40 минут после приема натошак дозы 10 мг. Богатая жирами пища снижает  $C_{max}$  кеторолака в крови и задерживает ее достижение на 1 ч. С белками плазмы крови связывается 99% препарата, при гипоальбуминемии количество свободного вещества в крови увеличивается. Биодоступность – 80-100%. Время достижения равновесной концентрации –  $C_{ss}$  (0,39-0,79 мкг/мл), при пероральном приеме 10 мг кеторолака 4 раза в сутки (доза выше субтерапевтической), составляет 24 ч. Объем распределения – 0,15-0,33 л/кг. У пациентов с почечной недостаточностью объем распределения кеторолака может увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R-энантиомера на 20%.

Проникает в грудное молоко: после приема матерью 10 мг кеторолака  $C_{max}$  в грудном молоке достигается через 2 ч и составляет 7,3 нг/мл после первой дозы и 7,9 нг/мл после второй дозы препарата.

Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и r-гидрокскеторолак. Выводится почками (91%) и через кишечник (6%).

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у пациентов с нормальной функцией почек составляет 2,4-9 ч после приема внутрь дозы 10 мг.  $T_{1/2}$  возрастает у пожилых пациентов и уменьшается у молодых. Нарушения функции печени не оказывают 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.

При пероральном приеме 10 мг общий клиренс составляет 0,025 л/ч/кг; у пациентов с почечной недостаточностью (при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л) – 0,016 л/ч/кг.

Не выводится при гемодиализе.

### **Показания к применению**

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности: травмы, зубная боль, боли в послеоперационном периоде, онкологические заболевания, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит, вывихи, растяжения, ревматические заболевания. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения интенсивности боли и воспаления на момент использования, не влияет на прогрессирование заболевания.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность (в том числе к другим НПВП); 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 ЖКТ, активное желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (в том числе язвенный колит, болезнь Крона); заболевания костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе; тромбоцитопения; гипокоагуляция, в том числе гемофилия), миелосупрессия, кровотечения или высокий риск их развития; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени; состояние после проведения аортокоронарного шунтирования; профилактическое обезболивание перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения; активные цереброваскулярные заболевания (в том числе внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него); беременность; период родов; период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлены); одновременное применение с пробенецидом; одновременное применение с пентоксифиллином; одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2); одновременное применение с солями лития, одновременное применение с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин).

### **С осторожностью**

Бронхиальная астма; наличие факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ: алкоголизм, табакокурение и 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*

Противопоказано применение препарата в период беременности (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).

### *Период грудного вскармливания*

Применение кеторолака в период грудного вскармливания противопоказано. Кеторолак проникает в материнское молоко.

### **Способ применения и дозы**

Положить таблетку на язык, где она сразу же начнет растворяться. Держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения, при желании можно запить жидкостью.

Прием таблеток, диспергируемых в полости рта, не требует обязательного запивания водой, не влияет на увеличение продукции слюны, позволяет принимать препарат пациентам с отклонениями в акте глотания при поведенческих и неврологических нарушениях.

Кеторол® Экспресс применяют внутрь однократно или повторно в зависимости от тяжести болевого синдрома.

Однократная доза – 10 мг, при повторном приеме рекомендуется принимать по 10 мг до 4-х раз в сутки, в зависимости от выраженности боли; максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

При приеме внутрь продолжительность курса не должна превышать 5 дней.

Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

При переходе с парентерального введения препарата на его прием внутрь суммарная суточная доза обеих лекарственных форм в день перевода не должна превышать 90 мг для пациентов с 16 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**

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

### ***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 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), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

### ***Со стороны мочевыделительной системы***

Редко – острая почечная недостаточность, боль в пояснице, гематурия, азотемия, гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), частое мочеиспускание, олигурия, полиурия, интерстициальный нефрит, отеки почечного генеза; частота неизвестна – задержка мочеиспускания.

### ***Со стороны органов чувств***

Редко – снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия); частота неизвестна – нарушение вкуса.

### ***Со стороны дыхательной системы***

Редко – бронхоспазм или диспноэ, 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, обморочные состояния.

### ***Со стороны органов кроветворения***

Редко – анемия, эозинофилия, лейкопения.

### ***Со стороны системы гемостаза***

Редко – кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

### ***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.

### ***Аллергические реакции***

Редко – анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, тахипноэ или диспноэ, отеки век, отек языка, 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 – лихорадка; частота неизвестна – гиперкалиемия, гипонатриемия.

### **Передозировка**

*Симптомы:* боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, 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 существенному увеличению риска побочных реакций, в том числе образованию язв ЖКТ и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

При одновременном применении кеторолака с другими НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

Одновременное применение кеторолака с непрямыми антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск кровотечения.

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает его  $T_{1/2}$ .

Совместное применение кеторолака с вальпроатом вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

При применении кеторолака с другими нефротоксичными лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс

кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Совместное применение кеторолака с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность метотрексата. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при применении низких доз последнего. Возможно уменьшение клиренса метотрексата (необходимо контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса лития, увеличение его концентрации в плазме крови и усиление токсического действия лития. Одновременное применение с солями лития противопоказано.

Кеторолак снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижается синтез простагландинов в почках).

Кеторолак усиливает эффект наркотических анальгетиков. При комбинировании с опиоидными анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Кеторолак усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, в связи с чем необходим перерасчет дозы указанных препаратов.

Кеторолак повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

Одновременное применение НПВП и мифепристона может снижать эффективность мифепристона. НПВП не рекомендуется применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона.

Одновременное применение НПВП и циклоспорина увеличивает риск развития нефротоксичности.

Одновременное применение НПВП и антибиотиков хинолонового ряда увеличивает риск развития судорог.

Одновременное применение НПВП и такролимуса увеличивает риск развития нефротоксичности.

Одновременное применение НПВП и зидовудина увеличивает риск развития гематологической токсичности.

При одновременном применении с дигоксином кеторолак не нарушает связывание дигоксина с белками плазмы крови. Терапевтические концентрации дигоксина не влияют на связывание кеторолака с белками плазмы крови.

Антацидные средства не влияют на всасывание кеторолака.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности кеторолака.

## Особые указания

Выбор лекарственной формы препарата зависит от степени выраженности болевого синдрома и состояния пациента. Препарат Кеторол® выпускается в следующих лекарственных формах: гель для наружного применения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, диспергируемые в полости рта; раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Перед применением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующей аллергии на препарат или другие НПВП. Из-за риска развития аллергических реакций прием первой дозы проводят под тщательным наблюдением врача.

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов и увеличивает время свертывания крови. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч после приема препарата. Пациентам с нарушением свертывания крови назначают препарат только при постоянном контроле числа тромбоцитов, что особенно важно в послеоперационном периоде, когда требуется тщательный контроль гемостаза.

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно применять в комбинации с наркотическими анальгетиками. Не применять с парацетамолом более 2 дней.

Риск развития нежелательных реакций возрастает при удлинении курса лечения и повышении пероральной дозы кеторолака более 40 мг/сут.

Одновременный прием кеторолака с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин) противопоказан.

Противопоказано применение кеторолака для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

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

При применении кеторолака сообщалось о случаях задержки жидкости, повышении артериального давления и отеках.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией.

Одновременное применение кеторолака с другими НПВП может приводить к таким нарушениям, как декомпенсация сердечной недостаточности и повышение артериального давления.

По данным клинических исследований, использование некоторых НПВП в высоких дозах может привести к увеличению риска артериальных тромботических осложнений



(например, инфаркт миокарда, инсульт). Несмотря на то, что о подобных осложнениях при применении кеторолака не сообщалось, существующих данных недостаточно для исключения риска таких осложнений.

Для снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии рекомендовано применение антацидных лекарственных средств, мизопростола, а также препаратов, снижающих желудочную секрецию (блокаторов H-рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы). Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 10 мг.

По 10 таблеток в блистере из (ПА/АЛ/ПЭ с влагопоглотителем/ПЭВП) фольги // (ПЭ/АЛ) фольги. По 1 или 2 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

#### **Адрес места производства**

Formulation Unit-6, Vill. Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distt. Solan (HP) 173205, India

*Организация, уполномоченная принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:*

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства



Е.Ю. Пышакова