

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

Кеторолак

Регистрационный номер: ЛП-003868

Торговое наименование: Кеторолак

Международное непатентованное наименование (МНН): кеторолак

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: кеторолака трометамол (кеторолака трометамин) – 30,0 мг.

Вспомогательные вещества: этанол 95 % (в пересчете на 100% вещество) - 100,0 мг; натрия хлорид - 4,35 мг; 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты - до pH 6,9-7,9; вода для инъекций - до 1,0 мл.

Описание: прозрачная жидкость светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AB15

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кеторолака трометамол оказывает выраженное анальгетическое действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием.

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы 1 (ЦОГ1) и циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), главным образом, в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов – модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой.

По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 99,2%. Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) при внутримышечном введении 15 мг – 0,65-1,13 мкг/мл, 30 мг - 1,29-2,47 мкг/мл, при в/в введении 15 мг – 0,79-1,39 мкг/мл, 30 мг - 1,68-2,76 мкг/мл.

Объем распределения при в/м введении составляет 0,136-0,214 л/кг. У пациентов с почечной недостаточностью объем распределения кеторолака может увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R-энантиомера - на 20 %. Около 10% введенной дозы кеторолака проходит через плаценту.

Метаболизм

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

Выведение

91 % введенного кеторолака выводится почками (40 % в виде метаболитов), 6 % - через кишечник. Общий клиренс при в/м введении 30 мг составляет 0,023 л/кг/ч, при в/в введении 30 мг – 0,03 л/кг/ч.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 ч (3,5-9,2 ч после в/м введения 30 мг и 4-7,9 ч после в/в введения 30 мг).

Не выводится путем гемодиализа.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты молодого и пожилого возраста

Общий клиренс при в/м введении 30 мг у пожилых пациентов составляет 0,019 л/кг/ч.

$T_{1/2}$ удлиняется у пожилых пациентов и укорачивается у молодых.

Нарушение функции печени

Функция печени не оказывает влияния на $T_{1/2}$.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ составляет 10,3-10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности - более 13,6 ч.

Общий клиренс у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л при в/м введении 30 мг составляет 0,015 л/кг/ч.

Период грудного вскармливания

Кеторолак проникает в грудное молоко: при приеме матерью кеторолака в дозе 10 мг $C_{\max}$ в 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 в сутки) – 7,9 нг/л.

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 боли и воспаления на момент применения, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- гиперчувствительность к кеторолаку или к любому из вспомогательных веществ препарата, а также гиперчувствительность к другим НПВП;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в стадии обострения;

- заболевания костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе; тромбоцитопения, гипокоагуляция (в том числе гемофилия)), миелосупрессия, кровотечения или высокий риск их развития;
- цереброваскулярное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующее заболевание почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин);
- беременность, период родов, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Препарат не применяют для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

С осторожностью

Бронхиальная астма; наличие факторов, повышающих токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): алкоголизм, табакокурение, холецистит; послеоперационный период; хроническая сердечная недостаточность; отечный синдром; артериальная гипертензия; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); холестаз; активный гепатит; сепсис; системная красная волчанка; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе; наличие инфекции *H.pylori*; длительный прием НПВП; тяжёлые соматические заболевания; заболевания щитовидной железы; туберкулез; одновременный приём глюкокортикостероидов (в т.ч. преднизолона), антиагрегантов (в т.ч. клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина); пожилой возраст (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение кеторолака противопоказано в период беременности (неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода – преждевременное закрытие аортального протока); во время родов и 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

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

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно.

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

При парентеральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, внутримышечно однократно вводят не более 60 мг (с учетом перорального приема). Обычно – по 30 мг каждые 6 ч; внутривенно – по 30 мг (не более 6 доз за 2 сут). Внутримышечно взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью (ХПН) однократно вводят не более 30 мг (с учетом перорального приема); обычно – по 15 мг (не более 8 доз за 2 сут); внутривенно – не более 15 мг каждые 6 ч (не более 8 доз за 2 сут).

Максимальные суточные дозы для внутримышечного и внутривенного введения составляют для пациентов от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, - 90 мг/сут; взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с ХПН, а также пожилым пациентам (старше 65 лет) – для внутримышечного и внутривенного введения 60 мг. Длительность лечения не должна превышать 2 сут. При внутривенном введении дозу необходимо вводить не менее чем за 15 сек. Внутримышечная инъекция проводится медленно, глубоко в мышцу. Начало обезболивающего действия отмечается через 30 мин, максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. Обезболивающий эффект длится около 4-6 часов.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $<$

1/1000), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны органов кроветворения: редко - анемия, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

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 психики: 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), нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения (в т.ч. нечеткость зрительного восприятия).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – снижение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение артериального давления; *редко* – отек легких, обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм, отек гортани (одышка, затруднение дыхания).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто (особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта) – гастралгия, диарея; *нечасто* – стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; *редко* – тошнота, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в т.ч. с перфорацией и/или кровотечением – боль в животе, спазм или жжение в эпигастриальной области, мелена, рвота по типу «кофейной гущи», тошнота, изжога и др.), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит, обострение язвенного колита или болезни Крона.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура; *редко* – эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, отечность и/или болезненность небных миндалин); крапивница, токсический эпидермальный некролиз

(синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (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 расстройства и нарушения в месте введения: часто – отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней); повышение массы тела; *нечасто* – жжение или боль в месте введения; повышенное потоотделение; *редко* - отек языка, лихорадка.

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

Передозировка

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

Лечение: проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно важных функций организма). Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином увеличивает риск изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развития желудочно-кишечных кровотечений.

Не следует применять кеторолак одновременно с другими НПВП (включая ЦОГ-2), а также одновременно с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой, солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин).

Одновременное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака, с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего и контроле его концентрации в плазме крови. На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса метотрексата и солей лития и усиление токсичности этих веществ.

Одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и

пентоксифиллином повышает риск кровотечения. Снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижается синтез простагландинов в почках). При комбинировании с наркотическими анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены. Антацидные средства не влияют на полноту всасывания кеторолака.

Повышает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходима коррекция дозы). Совместное применение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов. Повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина. При применении с другими нефротоксичными лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови. Необходимо учитывать возможные взаимодействия при одновременном применении кеторолака с циклоспорином, зидовудином, дигоксином, такролимусом, препаратами хинолинового ряда, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, мифепристоном.

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

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

Циклоспорин и такролимус: НПВП могут увеличивать нефротоксичность из-за эффектов, связанных с простагландинами почек. При совместном применении необходимо контролировать функцию почек. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при применении с кеторолаком повышают риск кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Совместимость

Раствор кеторолака не следует смешивать в одном шприце с морфина сульфатом, прометaziном и гидроксизином из-за выпадения осадка. Фармацевтически не совместим с раствором трамадола, препаратами лития. Раствор кеторолака совместим с физиологическим раствором, 5% раствором декстрозы, раствором Рингера и Рингера лактата, раствором «Плазма-Лит 148 водный раствор», а также с инфузионными

растворами, содержащими аминафиллин, лидокаина гидрохлорид, допамина гидрохлорид, инсулин короткого действия и гепарин натрия.

Особые указания

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

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно применять в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Не рекомендуется применять в качестве средства для профилактического обезболивания, перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

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

Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч.

Нельзя применять одновременно с парацетамолом более 2 суток.

Кеторолак может изменять свойства тромбоцитов.

У пациентов с нарушением свертывания крови препарат применяют только при постоянном контроле числа тромбоцитов и гемостаза, что особенно важно в послеоперационном периоде. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч.

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении лечения (у пациентов с хроническими болями) и повышении дозы препарата более 90 мг/сут.

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

Для снижения риска развития НПВП-гастропатии применяют антацидные лекарственные средства, омепразол.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку у значительной части пациентов при применении кеторолака развиваются побочные эффекты со стороны нервной системы (сонливость, головокружение, головная боль), рекомендуется избегать выполнения работ, требующих повышенного внимания и быстрой реакции (управления транспортными средствами и механизмами и пр.).

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл.

По 1 мл препарата в ампулы светозащитного нейтрального стекла тип I с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru