

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
КЕТОРОЛАК

Регистрационный номер: ЛП-002378

Торговое название: Кеторолак

Международное непатентованное наименование: кеторолак

Химическое название: (\pm)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновая кислота (в виде соединения с 2-амино-2-гидроксиметил-1, 3-пропандиолом) (1:1)

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав.

Активное вещество:

Кеторолака трометамол (кеторолака трометамин) - 30 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид - 4,35 мг

Этиловый спирт 95 % - 100 мг

1 М раствор натрия гидроксида до pH 7,0-8,0

Вода для инъекций - до 1мл

Описание: прозрачная бесцветная или прозрачная с желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ [M01AB15].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы 1 и 2, главным образом, в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов - модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления.

Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция при внутримышечном введении - полная и быстрая. После внутримышечного введения 30 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) - 1,74-3,1 мкг/мл; 60 мг - 3,23-5,77 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации соответственно - 15-73 мин и 30-60 мин; максимальная концентрация после внутривенной инфузии 15 мг - 1,96-2,98 мкг/мл, 30 мг - 3,69-5,61 мкг/мл. Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) при парентеральном введении - 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической дозы) и составляет при внутримышечном введении 15 мг - 0,65-1,13 мкг/мл, 30 мг - 1,29-2,47 мкг/мл, при внутривенной инфузии 15 мг - 0,79-1,39 мкг/мл, 30 мг - 1,68-2,76 мкг/мл.

99,2 % препарата связывается с белками плазмы крови и при гипоальбуминемии количество свободного вещества в крови увеличивается.

Объем распределения составляет 0,15-0,33 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения препарата может увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R-энантиомера - на 20 %. Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плаценту (10 %). В небольших количествах обнаруживается в грудном молоке.

Более 50 % введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и р-гидроксикеторолак, который выводится на 91 % почками, 6 % – через кишечник. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 ч (3,5-9,2 ч после внутримышечного введения 30 мг и 4-7,9 ч после внутривенного введения 30 мг). Период полувыведения удлиняется у пожилых пациентов и укорачивается у молодых. Функция печени не оказывает влияния на период полувыведения. У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л) период полувыведения составляет 10,3-10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности – более 13,6 ч.

Общий клиренс составляет при внутримышечном введении 30 мг – 0,023 л/кг/ч (0,019 л/кг/ч у пожилых пациентов), внутривенном введении 30 мг – 0,03 л/кг/ч; у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л при внутримышечном введении 30 мг – 0,015 л/кг/ч.

Не выводится в ходе гемодиализа.

Имеется информация об эффективности лекарственного средства при приступах мигрени.

Показания к применению

Болевой синдром средней и сильной интенсивности различного генеза (в т.ч. боли в послеоперационном периоде, при онкологических заболеваниях). Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кеторолаку;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или активное течение заболеваний печени;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин);
- препарат не применяют для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения;
- беременность, период родов, период лактации;
- детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, патологическая дислипидемия или гиперлипидемия, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/л), сахарный диабет, холестаза, сепсис, системная красная волчанка, заболевания периферических артерий, курение, пожилой возраст (старше 65 лет), анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антиагреганты (например, клопидогрел), пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности противопоказано: адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

При родах и родоразрешении применение препарата противопоказано, т.к. ингибируя синтез простагландинов, он может отрицательно повлиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, так как препарат, ингибируя синтез простагландинов, может вызывать неблагоприятные эффекты у новорожденных.

Способ применения и дозы

Внутривенно препарат необходимо вводить не менее чем за 15 секунд (для лекарственных форм, содержащих этанол).

Внутримышечно вводят медленно, глубоко в мышцу, в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного. При необходимости одновременно можно дополнительно назначить опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах.

Разовые дозы при однократном внутримышечном или внутривенном введении:

-больным 16-64 лет с массой тела больше 50 кг - 10-30 мг в зависимости от тяжести болевого синдрома,

-больным 16-64 лет с массой тела менее 50 кг, больным старше 65 лет или с нарушением функции почек - 10-15 мг.

Дозы при многократном парентеральном введении:

Внутримышечно:

-больным 16-64 лет с массой тела более 50 кг вводят 10-30 мг в первое введение, затем – по 10-30 мг каждые 4-6 часов;

-с массой тела менее 50 кг, больным старше 65 лет или с нарушением функции почек – по 10-15 мг каждые 4-6 часов,

Внутривенно:

-больным 16-64 лет с массой тела более 50 кг струйно вводят 10-30 мг, затем – по 10-30 мг через каждые 6 часов, при непрерывной инфузии с помощью инфузоматора начальная доза – 30 мг, а затем скорость инфузии составляет 5 мг/час;

-больным 16-64 лет с массой тела менее 50 кг, больным старше 65 лет или с нарушением функции почек вводят струйно по 10-15 мг каждые 6 часов.

Максимальная суточная доза для больных 16-64 лет с массой тела более 50 кг не должна превышать 90 мг, а для больных 16-64 лет с массой тела менее 50 кг, старше 65 лет или с нарушенной функцией почек – 60 мг как при внутримышечном, так и внутривенном путях введения.

Непрерывная внутривенная инфузия не должна продолжаться более 24 часов.

При парентеральном введении продолжительность курса лечения не должна превышать 2 дней.

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 больных 16-64 лет с массой тела более 50 кг и 60 мг – для больных 16-64 лет с массой тела менее 50 кг, старше 65 лет или с нарушенной функцией почек. При этом доза препарата в таблетках в день перевода не должна превышать 30 мг.

Побочное действие

Часто – 1-10 %, нечасто – 0,1-1%, редко – 0,01-0,1 %, очень редко – менее 0,001 %, включая отдельные случаи.

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

Со стороны мочевыделительной системы: редко – острая почечная недостаточность, боль в пояснице с или без гематурии и/или азотемии, гемолитический уремический синдром

(гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура) частое мочеиспускание, повышение или снижение объема мочи, нефрит, отеки почечного генеза.
Со стороны органов чувств: редко – снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в т.ч. нечеткость зрительного восприятия).

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм или диспноэ, ринит, отек легких, отек гортани (одышка, затруднение дыхания).

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение, сонливость; редко – асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение артериального давления, редко – отек легких, обморок.

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

Со стороны системы гемостаза: редко – кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура, редко – эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, гиперемия, покраснение, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

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

Аллергические реакции: редко – анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

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

Передозировка

Симптомы: абдоминальные боли, тошнота, рвота, возникновение пептических язв желудка или эрозивного гастрита, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно-важных функций в организме). Не выводится в достаточной степени с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

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

Не использовать с парацетамолом более 2 дней. Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность. Совместное назначение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения. На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса метотрексата и лития и усиление токсичности этих веществ.

Одновременное назначение с непрямыми коагулянтами (например, варфарин), 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 препарата.

Повышается гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим перерасчет дозы).

Совместное назначение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

При назначении 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.

Особые указания

Перед назначением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующей аллергической реакции на препарат или 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 назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

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

Не следует применять препарат совместно с НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-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.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов.

Больным с нарушением свертывания крови назначают только при постоянном контроле числа тромбоцитов, особенно важно для послеоперационных больных, требующих тщательного контроля гемостаза.

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении лечения (у больных 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.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Поскольку у значительной части больных при назначении кеторолака развиваются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, головная боль), рекомендуется избегать выполнения работ, требующих повышенного внимания и быстрой реакции (вождение автотранспорта, работа с механизмами и пр.).

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл.

По 1 мл или 2 мл в ампулах из светозащитного стекла.

По 5 ампул по 1 мл или 2 мл помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

По 10 ампул по 1 мл или 2 мл помещают в коробку из картона с гофрированными перегородками из бумаги.

В каждую пачку и коробку вкладывают инструкцию по медицинскому применению препарата, нож ампульный или скарификатор ампульный. При упаковке ампул с кольцом излома, точками и надсечками нож ампульный или скарификатор не вкладывают.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Замораживание не допускается.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПАО «Биосинтез», 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4, телефон/факс (8412) 57-72-49.