

Состав

действующее вещество: 1 мл раствора содержит кеторолака трометамолу 30 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия эдетат, этанол 96%, вода для инъекций, (натрия гидроксид или кислота соляная разведенная добавляются для коррекции pH).

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, бесцветный или бледно-желтого цвета раствор, не содержащий видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Код АТХ М01А В15.

Фармакодинамика

Кеторолака трометамол является НПВП (НПВС), что демонстрирует анальгетическую активность. Механизм действия кеторолака (как и других НПВС) понятен не до конца, но может заключаться в подавлении синтеза простагландинов. Биологическая активность кеторолака трометамола связана с S-формой. Кеторолака трометамол не имеет седативных или анксиолитических свойств.

Самая большая разница между большими и малыми дозами кеторолака заключается в длительности анальгезии. Анальгетическая доза кеторолака оказывает также противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

Кеторолака трометамол является рацемической смесью [-] S- и [+] R-энантиомерических форм, причем анальгетическая активность обусловлена S-формой. После введения кеторолак быстро и полностью абсорбируется. Средняя максимальная плазменная концентрация в 2,2 мкг/мл достигается в среднем через 50 минут после введения однократной дозы 30 мг.

Линейная фармакокинетика. У взрослых после введения кеторолака трометамола в рекомендуемых диапазонах дозирования клиренс рацемата не изменяется. Это указывает на то, что фармакокинетика кеторолака трометамола у взрослых после однократного или многократного внутримышечного введения кеторолака трометамола является линейной. При более высоких рекомендованных дозах наблюдается пропорциональное повышение концентраций свободного и связанного рацемата.

Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Кеторолак проникает через плаценту и в небольших количествах - в грудное молоко. 99% кеторолака в плазме крови связано с белками в пределах широкого диапазона концентраций.

Таблица приблизительных средних фармакокинетических параметров

Фармакокинетические параметры (единицы)	15 мг	30 мг	60 мг
Биодоступность (степень)	100%		
T max (1) (мин)	33 ± 21 *	44 ± 29	33 ± 21 *
C max (2) (мкг/мл) (однократное введение)	1,14 ± 0,32 *	2,42 ± 0,69	4,55 ± 1,27 *
C max (мкг/мл) (в равновесном состоянии при применении 4 раза в сутки)	1,56 ± 0,44 *	3,11 ± 0,87 *	Не застосовується (#)
C min (3) (мкг/мл) (в равновесном состоянии при применении 4 раза в сутки)	0,47 ± 0,13 *	0,93 ± 0,26 *	Не застосовується
C avg (4) (мкг/мл) (в равновесном состоянии при применении 4 раза в сутки)	0,94 ± 0,29 *	1,88 ± 0,59 *	Не застосовується
Vb (5) (л/кг)	0,175 ± 0,039		

- (1) Время достижения максимальной концентрации в плазме крови.
- (2) Максимальная концентрация в плазме крови.
- (3) Минимальная концентрация в плазме крови.
- (4) Средняя концентрация в плазме крови.
- (5) Объем распределения.
- (*) Среднее значение было смоделировано с использованием данных плазменной концентрации, а стандартное отклонение было смоделировано с использованием процентного коэффициента вариации для данных значений $C_{\max}$ и $T_{\max}$.
- (#) Не применяется, так как 60 мг рекомендуется применять только как однократную дозу.

Метаболизм. Кеторолака трометамол в значительной степени метаболизируется в печени. Продуктами метаболизма являются гидроксилированные и конъюгированные формы производного продукта. Продукты метаболизма и некоторая часть неизмененного препарата выводится с мочой.

Экскреция. Основным путем выведения кеторолака и его метаболитов почечный. Примерно 92% введенной дозы определяется в моче 40% - в виде метаболитов и 60% - в неизмененном виде кеторолака. Примерно 6% дозы выводится с калом. В исследовании однократной дозы кеторолака 10 мг ($n = 9$) было продемонстрировано, что S-энантиомер выводится вдвое быстрее R-энантиомер, а клиренс не зависит от способа введения. Это означает, что соотношение плазменных концентраций S-энантиомера/R-энантиомера после каждой дозы уменьшается со временем. Различия между S- и R-формами в организме человека незначительны или отсутствуют. $T_{1/2}$ S-энантиомера кеторолака трометамола составляет примерно 2,5 часа ($CV \pm 0,4$), а R-энантиомера - 5 часов ($CV \pm 1,7$).

В других исследованиях сообщалось, что $T_{1/2}$ рацемата составляет 5-6 часов.

Накопления. Кеторолака трометамол, который вводили внутривенно болюсно и каждые 6 часов в течение 5 дней здоровым добровольцам ($n = 13$), не продемонстрировал существенных различий в 1-й и 5-й день. Минимальные уровни в среднем составляли 0,29 мкг/мл ($CO \pm 0,13$) в 1-й день и 0,55 мкг/мл ($CO \pm 0,23$) в 6-й день. Равновесное состояние было достигнуто после четвертой дозы. Кумуляции кеторолака трометамола у отдельных групп пациентов

(пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с почечной недостаточностью или заболеваниями печени) не исследовалась.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Опираясь только на данные, полученные после однократного введения, $T_{1/2}$ рацемата кеторолака трометамола увеличивался с 5 до 7 часов у пациентов пожилого возраста (65-78 лет) по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами (24-35 лет).

Дети. Фармакокинетические данные по внутримышечного введения кеторолака трометамола детям отсутствуют.

Почечная недостаточность. Опираясь только на данные, полученные после однократного введения препарата, средний $T_{1/2}$ кеторолака трометамола у пациентов с нарушениями функции почек составляет 6-19 часов и зависит от выраженности нарушений. Корреляции между клиренсом креатинина и общим клиренсом кеторолака трометамола у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек почти нет ($r = 0,5$). У пациентов с заболеванием почек значение AUC₈ каждого из энантиомеров повышается почти на 100% по сравнению со здоровыми добровольцами. Объем распределения удваивается для S-энантиомера и увеличивается на 1/5 для R-энантиомера. Увеличение объема распределения кеторолака трометамола указывает на увеличение несвязанной фракции.

Печеночная недостаточность. Значение $T_{1/2}$, AUC₈ и C_{max} у 7 пациентов с заболеванием печени существенно не отличались от показателей здоровых добровольцев.

Показания

Купирования умеренного и сильного послеоперационной боли в течение непродолжительного времени.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому компоненту лекарственного средства, или другим НПВС (нестероидные противовоспалительные средств);
- активная язва, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- имеется или подозреваемое желудочно-кишечное кровотечение;

- аллергические реакции, такие как бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или другими НПВС в анамнезе (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций);
- бронхиальная астма в анамнезе;
- не применять как анальгезирующее средство перед и во время оперативного вмешательства и манипуляций на коронарных сосудах, поскольку он задерживает агрегацию тромбоцитов и противопоказан во время операции из-за повышенного риска кровотечения;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- полный или частичный синдром носовых полипов, отека Квинке или бронхоспазма;
- не применять пациентам, у которых было оперативное вмешательство с высоким риском кровоизлияния или неполной остановки кровотечения и пациентам, получающим антикоагулянты, включая низкие дозы гепарина (2500 - 5000 единиц каждые 12 часов);
- печеночная или умеренная или тяжелая почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке крови более 160 мкмоль/л);
- подозреваемое или подтвержденное цереброваскулярное кровотечение, геморрагический диатез, включая нарушения свертывания крови и высокий риск кровотечения;
- одновременное лечение другими НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы), ацетилсалициловой кислотой, варфарином, пентоксифиллином, пробенецидом или солями лития;
- гиповолемия, дегидратация с риском почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости;
- беременность, роды, схватки и кормления грудью;
- применения детям в возрасте до 16 лет;
- противопоказано эпидуральное или интратекальное введение препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2%). Кеторолака трометамол не изменяет фармакокинетику других средств через индукцию или ингибирование ферментов.

Нельзя применять одновременно с кеторолаком.

Варфарин, дигоксин, салицилаты и гепарин. Кеторолака трометамол незначительно уменьшал связывание варфарина с белками плазмы крови in vitro и не менял связывание дигоксина с белками плазмы крови. Исследование in vitro

указывают, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг/мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2% до 97,5%, что указывало на возможное двукратное увеличение уровней несвязанного кеторолака в плазме крови. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, цетаминофена, фенитоина, толбутамида не меняют связывание кеторолака трометамола с белками плазмы крови. Одновременное применение кеторолака и профилактическое применение гепарина в небольших дозах (2500-5000 ЕД в 12 hfcjd) широко не изучено, но может быть связано с повышенным риском кровотечения. Пациентам, принимающим антикоагулянты или применяют гепарин в малых дозах, нельзя вводить кеторолак.

Антитромботические средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Повышается риск кровотечения в желудочно-кишечном тракте (см. Раздел «Особенности применения»).

Антикоагулянты. При одновременном применении с антикоагулянтами возможно усиление кровотечений. Одновременное применение с антикоагулянтами (такими как варфарин) противопоказано.

Пентоксифиллин. Одновременное применение кеторолака трометамола и пентоксифиллина повышает риск появления кровотечения.

Другие НПВС и ацетилсалициловая кислота. При применении с ацетилсалициловой кислотой связывание кеторолака с белками плазмы крови уменьшается, хотя клиренс свободного кеторолака не меняется. Клиническое значение этого вида взаимодействия неизвестно, хотя, как и при применении других НПВП, нельзя одновременно назначать кеторолака трометамол и ацетилсалициловую кислоту или другие НПВП через потенциальное повышение частоты возникновения побочных явлений.

Диуретики. У некоторых пациентов кеторолак способен уменьшать натрийуретическое действие фуросемида и тиазидов. Во время сопутствующей терапии с применением НПВП за пациентом следует внимательно наблюдать относительно появления признаков почечной недостаточности, а также чтобы удостовериться в эффективности диуретических препаратов (см. Раздел «Особенности применения»). У здоровых добровольцев с нормальным объемом крови кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида примерно на 20%, поэтому при назначении кеторолака пациентам с сердечной декомпенсацией необходимо особое внимание.

Пробенецид. Одновременное применение кеторолака трометамола и пробенецида приводило к снижению клиренса кеторолака и повышение его плазменных уровней и $T_{1/2}$. Итак, одновременное применение кеторолака

трометамола и пробенецида противопоказано.

Оксспентифилин. Не рекомендуется в связи с повышенным риском развития кровоизлияний.

Литий. Противопоказано одновременное применение НПВП и препаратов лития, поскольку возможно ингибирование почечного клиренса лития, увеличение концентрации лития в плазме и токсичности лития.

Опиоидные анальгетики. Усиливается эффект опиоидных анальгетиков, что позволяет уменьшать дозу последних при обезболивании.

Лекарственные средства в комбинации с кеторолаком следует назначать с осторожностью.

Антитромботические средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Повышается риск кровотечения желудочно-кишечного тракта (см. Раздел «Особенности применения»).

Тромболитические средства

Одновременный прием с НПВС увеличивает риск кровотечения.

Метотрексат. Одновременно назначать с осторожностью. Поскольку НПВС могут ослабить функцию почек, снизив таким образом клиренс метотрексата, возможно увеличение его токсичности.

Ингибиторы АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ (АПФ) повышает риск развития нарушений функции почек, в частности у пациентов с уменьшенным объемом межклеточной жидкости.

НПВС могут уменьшать гипотензивное действие ингибиторов АПФ. О таком взаимодействии следует помнить при назначении НПВС с ингибиторами АПФ.

β-блокаторы. Кеторолак и другие НПВС ослабляют гипотензивное действие β-блокаторов.

Антагонисты рецепторов ангиотензина-II. Кеторолак и другие НПВС ослабляют гипотензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина-II.

Противосудорожные средства. Сообщалось о единичных случаях возникновения судорог во время одновременного применения кеторолака трометамола и противосудорожных средств (фенитоина, карбамазепина).

Психотропные средства. При одновременном применении кеторолака и психотропных средств (флуоксетина, тиотексена, алпразолама) сообщалось о возникновении галлюцинаций.

Кортикостероиды. Как и при применении всех НПВП, с осторожностью следует одновременно назначать кортикостероиды из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Хинолины. Пациенты, принимающие хинолины, имеют повышенный риск возникновения судорог.

Противодиабетические средства. НПВС могут усилить действие производных сульфонилмочевины.

Противовирусные средства. Одновременное применение НПВП с зидовудином повышает риск гематологической токсичности. Существует повышенный риск гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией и которые лечатся одновременно зидовудином и ибупрофеном. Ритонавир может повысить концентрацию НПВС.

Такролимус. НПВС увеличивают риск нефротоксичности.

Препараты, содержащие чеснок, лук, гинкго двулопастное, могут усиливать эффект кеторолака и повышать риск развития геморрагических осложнений.

Неполяризирующие миорелаксанты. Официальных исследований сопутствующего применения кеторолака трометамола и миорелаксантов не проводили. НПВС могут уменьшить выведение баклофена (повышается риск токсичности). В исследованиях на животных и у людей не было свидетельств того, что кеторолака трометамин индуцирует или ингибирует ферменты печени, которые способны метаболизировать его или другие препараты. Следовательно, не ожидается, что кеторолак будет менять фармакокинетику других препаратов путем механизма индукции или ингибирования ферментов.

Циклоспорин. Как и при применении всех НПВП, противопоказано одновременное применение циклоспорина из-за повышенного риска возникновения нефротоксического действия.

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

Сердечные гликозиды. НПВС могут усиливать сердечную недостаточность, снижать скорость клубочковой фильтрации и повышать плазменные уровни сердечных гликозидов при одновременном применении с последними.

Кеторолак не влияет на связывание дигоксина с белками плазмы. Исследования *in vitro* показывают, что в случае терапевтической концентрации (300 мкг/мл) салицилатов, а также в случае большей их концентрации степень связывания кеторолака с белками плазмы уменьшается с 99,2 до 97,5%. Дигоксин, варфарин, парацетамол, фенитоин и толбутамид в терапевтических концентрациях не изменяют связывание кеторолака с белками крови. Поскольку кеторолак является сильнодействующим средством и содержание в плазме незначительно, маловероятно, что он может существенно вытеснять другие лекарственные средства по связям с белками плазмы.

Влияние на результаты лабораторных анализов.

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов и может продлить время кровотечения.

При применении кеторолака для облегчения послеоперационной боли уменьшается необходимость одновременного применения опиоидных анальгетических средств.

Особенности применения

Вероятность возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу в течение короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов. Врачи должны знать, что у некоторых пациентов обезболивание наступает только через 30 минут после парентерального введения.

Следует избегать одновременного применения кеторолака и других НПВП, а также селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (см. Раздел «Противопоказания»).

Комбинированное применение кеторолака трометамола внутримышечно и перорально взрослым пациентам не должна превышать 2 дня.

При лечении пациентов с сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, принимающих диуретики, или пациентов после хирургического вмешательства с гиповолемией необходимо проводить тщательный контроль диуреза и функции почек.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) применение НПВП чаще вызывает нежелательные побочные реакции, особенно кровотечение и перфорацию желудочно-кишечного тракта, в т. ч. с летальным исходом (см.

Раздел «Способ применения и дозы»).

Увеличение такого рода риска, связанного с возрастом, характерное при применении всех НПВП. По сравнению с пациентами молодого возраста у этих пациентов увеличен плазменный период полувыведения и сниженный клиренс в плазме. Поэтому пожилым пациентам не рекомендуется назначать суточную дозу, превышающую 60 мг (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на пищеварительный тракт. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что, по сравнению с некоторыми другими НПВП, применение кеторолака (особенно не по утвержденным показаниям и/или длительное время) может быть связано с повышенным риском нарушений органов пищеварительной системы. Кеторолак трометамол способен вызывать тяжелые побочные реакции со стороны пищеварительного тракта, например кровотечение, язва и перфорации желудочно-кишечного тракта. Эти побочные явления могут возникать у пациентов, применяющих кеторолак трометамол, в любое время после симптомов-предвестников или без них и могут иметь летальный исход. Риск появления серьезных с клинической точки зрения желудочно-кишечных кровотечений является дозозависимым. Но побочные явления могут возникать даже при непродолжительной терапии. Кроме наличия в анамнезе язвенной болезни, особенно с кровотечением или перфорацией, провоцирующими факторами являются одновременное применение пероральных кортикостероидов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, курение, употребление алкогольных напитков, пожилой возраст и плохое состояние здоровья в целом. В таких случаях следует тщательно взвесить необходимость комбинировать НПВП с гастропротекторами, например с мизопростолом или ингибитором протонного насоса. Большинство спонтанных отчетов о явлениях со стороны пищеварительного тракта касались пациентов пожилого возраста или ослабленных пациентов, поэтому при лечении такой категории больных следует уделять им особое внимание и при возникновении подозрения кеторолак следует отменить. Пациентам из группы риска следует назначать альтернативный вид терапии, в которую не входят НПВС. Пациенты (особенно пожилого возраста) с диагностированными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, должны сообщать о каждом абдоминальном симптоме (особенно кровотечения желудочно-кишечного тракта). Упомянутые симптомы важно обратить усиленное внимание в начале лечения.

Если у пациента, который принимает кеторолак, диагностируется кровотечение или язва желудочно-кишечного тракта, применение препарата следует прекратить.

Следует с осторожностью применять НПВП пациентам с болезнью Крона и язвенным колитом в анамнезе из-за возможности ухудшения течения заболевания.

Анафилактические (похожи на анафилактические) реакции

Анафилактические (похожи на анафилактические) реакции (такие как анафилаксия, бронхоспазм, покраснение, сыпь, артериальная гипотония, отек гортани и ангионевротический отек) могут появиться как у пациентов с ранее выявленной чувствительностью к аспирину, других НПВС или к кеторолаку внутривенно, так и у тех, у кого ранее реакции повышенной чувствительности не наблюдалось. Такие реакции возможны у лиц с ангионевротический отек, бронхоспазм в анамнезе (например, с астмой) или полипами в носу. Эти анафилактические реакции могут быть летальными. Поэтому таким пациентам с астмой в анамнезе и пациентам с полным или частичным синдромом носовых полипов, ангионевротический отек или бронхоспазм кеторолак применять нельзя (см. Раздел «Противопоказания»).

Гематологические эффекты.

Нельзя назначать кеторолак пациентам с нарушениями коагуляции. При одновременном применении кеторолака трометамола пациентам, которые получают антикоагулянтную терапию, повышается риск возникновения кровотечения. Детальных исследований одновременного применения кеторолака и профилактических низких доз гепарина (2500-5000 ЕД каждые 12 часов) не проводили. Такой режим тоже может повышать риск появления кровотечения. Пациенты, которые уже принимают антикоагулянты или требующие введения низких доз гепарина, не должны получать кеторолак трометамол. По состоянию пациентов, принимающих другие средства, негативно влияющих на гемостаз, при введении кеторолака трометамола следует внимательно наблюдать. Клинические исследования доказали, что частота послеоперационного кровотечения составляет менее 1%. Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. У пациентов с нормальной функцией кровотечения ее время увеличивался, но не превышает нормальный диапазон, составляет 2-11 минут. В отличие от пролонгированного действия после приема ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24-48 часов после отмены кеторолака. Пациентам, которым делали операцию с высоким риском кровотечения или неполным гемостазом, кеторолак трометамол применять нельзя. Следует соблюдать осторожность в случае, когда стабильный гемостаз важен, например, при косметических или амбулаторно проведенных операциях, резекции предстательной железы или тонзиллэктомии. При применении кеторолака

наблюдаются гематомы и другие признаки кровотечения ран, а также кровотечение из носа.

Назначая кеторолак, следует принять во внимание его сходство с другими НПВП, которые ингибируют циклооксигеназу, и потенциальный риск кровотечения, особенно у пожилых пациентов. Кеторолака трометамол не является анестетиком и не имеет седативных или анксиолитических свойств.

Применение пациентам с нарушением функции почек (см. «Противопоказания»). Как и другие НПВС, кеторолак подавляет синтез простагландинов и может проявлять токсическое воздействие на почки (например гломерулярная нефрит, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз почек, нефротический синдром, острая почечная недостаточность), поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек или болезнями почек в анамнезе. К группе риска относятся пациенты с нарушенной функцией почек, гиповолемией, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, диуретики, и пациенты пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность для пациентов, у которых в результате болезни возможно уменьшение объема крови и/или кровяного потока в почках, где простагландины играют важную роль в сохранении перфузии. У таких пациентов применение НПВП может вызвать дозозависимое торможение синтеза простагландинов и почечную недостаточность.

Кеторолак может повысить уровень мочевины, креатинина и ионов калия в сыворотке; отклонения от нормы наблюдаются даже после введения одной дозы. После прекращения терапии НПВС состояние пациентов обычно нормализуется.

Пациенты с менее выраженным нарушением функции почек должны получать более низкие дозы кеторолака (не более 60 мг в сутки, внутримышечно). За состоянием почек таких пациентов необходимо тщательно наблюдать. Перед началом лечения пациенты должны быть хорошо гидратированные. Недостаточное переливание жидкости/крови во время хирургических операций с последующей гиповолемией может привести к дисфункции почек, которая обостряется при введении кеторолака. Следует корректировать снижение объема межклеточной жидкости; необходим тщательный контроль уровня мочевины и креатинина в сыворотке и наблюдение за выводом мочи, пока объем крови не будет соответствовать норме.

У пациентов, которым делали гемодиализ, клиренс кеторолака был снижен примерно наполовину от нормальной скорости, а терминальный $T_{1/2}$, увеличивался почти втрое.

Влияние на сердечно-сосудистую систему и сосуды головного мозга.

Сообщения свидетельствуют о связи применения НПВП с задержкой жидкости в организме и отеком. Поэтому за состоянием пациентов с артериальной гипертензией и/или незначительной и умеренной сердечной недостаточностью в анамнезе необходимо пристально наблюдать.

Чтобы минимизировать потенциальный риск развития побочных кардиоваскулярных осложнений у пациентов, применяющих НПВП, следует применять минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного промежутка времени. Кеторолак трометамол можно назначать пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или сосудов головного мозга только после тщательного обдумывания всех преимуществ и недостатков такого лечения. Так же необходимо взвешивать целесообразность назначения кеторолака перед началом длительного лечения пациентов группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, а также курильщиков).

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВП, особенно в высоких дозах и в течение длительного времени, может ассоциироваться с незначительным повышением риска артериальных тромбоэмболических осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт. Нельзя исключить такой риск и для кеторолака.

Применение пациентам с нарушением функции печени. Кеторолака трометамол следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени или с заболеваниями печени в анамнезе. У пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза клиренс кеторолака и терминальный период полувыведения клинически значимо не меняется.

Возможно увеличение одного или нескольких показателей печеночных проб. Значительные повышения (более чем в три раза нормы) АЛТ и АСТ в сыворотке крови наблюдались у менее 1% пациентов. Кроме того, были сообщения о единичных случаях тяжелых печеночных реакций, включая желтуху и летальный фульминантный гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности, в некоторых случаях - летальный. Кеторолак следует отменять в случае появления клинических симптомов развития заболевания печени или системных проявлений (например, эозинофилия, сыпь).

Респираторная система. Следует контролировать состояние пациента в связи с вероятностью развития бронхоспазма.

Системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани.

У пациентов с системной красной волчанкой и различными смешанными заболеваниями соединительной ткани повышается риск развития асептического менингита.

Дерматологические. В связи с приемом НПВС в очень редких случаях были сообщения о серьезных реакции кожи, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Самый высокий риск этих реакций возникает в начале курса лечения, причем первые проявления появляются в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Пациентам следует прекратить лечение препаратом при первом появлении высыпаний, повреждении слизистых оболочек или при других проявлениях гиперчувствительности.

Задержка жидкости и отеки. Сообщалось о задержке жидкости и отек при применении кеторолака, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной декомпенсацией, артериальной гипертензией или подобными состояниями.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Это лекарственное средство содержит небольшое количество этанола (алкоголя) менее 100 мг/дозу.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

На период лечения необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможным развитием побочных реакций со стороны нервной системы. Некоторые пациенты во время лечения кеторолаком могут испытывать головокружение, усталость, сонливость, вертиго, нарушение зрения, бессонница и депрессии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение кеторолака трометамола противопоказано в период беременности, во время схваток и родов через известные эффекты НПВП на сердечно-сосудистую систему плода.

Беременность.

Безопасность применения при беременности не доказана. Доказано, что кеторолак преодолевает плацентарный барьер и попадает также в организм плода. В связи с этим кеторолака трометамол противопоказан в период беременности и во время родов.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск спонтанного аборта, сердечных аномалий и гастрошизис после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечных аномалий увеличился с менее чем 1% до 1,5%. Считается, что этот риск возрастает с увеличением дозы и продолжительности терапии. Исследования на животных показали, что применение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к более частой потери оплодотворенной яйцеклетки к имплантации и прерывания беременности после имплантации, а также увеличивает риск смертности эмбриона и плода. Кроме того, были получены сообщения о более частом развитии различных аномалий, в том числе сердечно-сосудистых аномалий, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза.

Во время беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут вызвать у плода:

- кардиопульмональная токсичность (с преждевременным закрытием ductus arteriosus и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек, которые могут прогрессировать до почечной недостаточности с развитием oligohydramnion (уменьшением количества амниотической жидкости).

В конце беременности для матери и новорожденного эти лекарства могут:

- продлить время кровотечения через антиагрегантное действие, которое может проявиться даже в случае применения очень малых доз;
- ингибировать сокращения матки, что может привести к задержке родов или затяжных родов.

Поэтому применение кеторолака противопоказано при всей беременности.

Кормление грудью.

Кеторолак в низком количестве проникает в грудное молоко, поэтому Кетанов противопоказан в период кормления грудью.

Фертильность.

При применении других ингибиторов синтеза циклооксигеназы/простагландинов применения кеторолака может негативно влиять на фертильность; не рекомендуется применять женщинам, планирующим беременность. Женщинам, имеющим проблемы с оплодотворением или обследуются в связи с бесплодием, следует прекратить применение кеторолака.

Способ применения и дозы

Рекомендуется применять в условиях стационара.

После внутримышечного введения анальгезирующее действие наблюдается приблизительно через 30 минут, максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. В целом средняя продолжительность анальгезии составляет 4-6 часов. Дозу следует корректировать в зависимости от степени тяжести боли и реакции пациента на лечение. Постоянное введение многократных суточных доз кеторолака должен длиться не более 2 дней, так как при длительном применении повышается риск развития побочных реакций. Опыт длительного применения ограничен, поскольку подавляющее большинство пациентов переводили на пероральный прием препарата или после периода введения пациенты больше не нуждались в обезболивающей терапии. Риск возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу в течение короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов.

Лекарственное средство нельзя вводить эпидурально или интраспинальной.

Взрослые. Рекомендованная начальная доза кеторолака трометамола составляет 10 мг (0,3 мл препарата) с последующим введением по 10-30 мг (0,3-1 мл препарата) каждые 4-6 часов (при необходимости). В начальном послеоперационном периоде кеторолака трометамол при необходимости можно вводить каждые 2 часа. Следует назначать минимальную эффективную дозу. Общая суточная доза не должна превышать 90 мг (3 мл препарата) для пациентов молодого возраста, 60 мг (2 мл) - для пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с массой тела менее 50 кг. Максимальная длительность лечения не должна превышать 2 дня. Пациентам с массой тела менее 50 кг дозу необходимо уменьшить.

Возможно одновременное применение опиоидных анальгетиков (морфина, петидина). Кеторолак не имеет негативного влияния на связывание опиоидных рецепторов и не усиливает угнетение дыхания или седативное действие опиоидных препаратов.

Для пациентов, которые парентерально получают препарат и которых переводят на пероральный прием кеторолака трометамола (таблетки), общая комбинированная суточная доза не должна превышать 90 мг (60 мг для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек и с массой тела менее 50 кг). В тот день, когда на смену лекарственную форму, доза приема компонента не должен превышать 40 мг. На прием пероральной формы пациентов следует переводить как можно быстрее.

Пациенты пожилого возраста. Пациентам в возрасте от 65 лет рекомендуется назначать низкое значение диапазона дозирования. Общая суточная доза не должна превышать 60 мг.

Пациенты с нарушением функции почек. Кеторолак противопоказан при нарушении функции почек умеренной и тяжелой степени. При менее выраженных нарушениях необходимо уменьшать дозировку (не выше 60 мг/сутки внутримышечно).

Дети

Не применять детям до 16 лет.

Передозировка

Симптомы: заторможенное состояние, летаргия, сонливость, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, желудочно-желудочное кровотечение, артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома, судороги. Сообщалось о развитии анафилактических реакций.

Одноразовые передозировки кеторолака в разное время приводили к боли в животе, тошнота, рвота, гипервентиляции, пептических язв и/или эрозивного гастрита, нарушение функции почек, проходили после отмены препарата.

При введении 360 мг кеторолака внутримышечно в течение 5 дней наблюдались боли в животе и пептические язвы, которые излечивались после отмены препарата. В случае передозировки наблюдаются также тошнота, головная боль, головокружение, нарушение ориентации, звон в ушах и гипервентиляция. Сообщалось о попытках самоубийства. После умышленной передозировки наблюдался метаболический ацидоз.

Лечение: терапия симптоматическая и поддерживающая. Специфический антидот отсутствует. Пациентам не позднее 4 часов после применения препарата с симптомами передозировки или после большой передозировки (при приеме внутрь дозы, которая в 5-10 раз больше обычной) необходимо вызвать

рвоту, принять активированный уголь (60-100 г для взрослых) и/или принять осмотическое слабительное средство. Применение форсированного диуреза, алкилирования мочи, гемодиализа или переливание крови неэффективны из-за высокого связывания препарата с белками плазмы крови. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентом, контролировать функции печени и почек. При длительных судорогах рекомендуется лечение диазепамом внутривенно.

Побочные реакции

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем единичные случаи, классифицированные по системам органов и частоте: очень часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Со стороны пищеварительной системы: наиболее частыми нежелательными побочными реакциями, которые наблюдаются, является нарушение ЖКТ. Возможны эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перфорация язвы, кровотечение (гематемезис, молотый), иногда с летальным исходом (особенно у людей пожилого возраста) (см. Раздел «Особенности применения»). Получено сообщение о таких побочных эффектах: тошнота, рвота, диспепсия, ощущение дискомфорта в животе, боль в животе, спазм или жжение в эпигастральной области, изменения вкуса, диарея, сухость во рту, жажда, метеоризм, запор, острый панкреатит, ощущение переполнения желудка, эзофагит, отрыжка, обострение колита и болезни Крона, язвенный стоматит; нечасто: гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто холестатическая желтуха, гепатит частота неизвестна: нарушение функции печени, гепатомегалия, повышение активности печеночных трансаминаз, печеночная недостаточность.

Со стороны нервной системы: нечасто сонливость, психотические реакции, головная боль, нарушение концентрации внимания, патологическое мышление, вертиго, асептический менингит (особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани с такими симптомами: лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), нервозность, галлюцинации, депрессия, психоз, обморочные состояния; частота неизвестна: бессонница, эйфория, головокружение, тревожность, астенический синдром, парестезии, функциональные нарушения, недомогание, повышенная утомляемость, возбуждение, раздражительность, необычные сновидения, спутанность

сознания, дезориентация, гиперкинезия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто бледность; нечасто: учащенное сердцебиение, пальпитация, боль в груди; частота неизвестна: брадикардия, приливы. Были сообщения о развитии отеков, артериальной гипертензии или гипотензии, сердечной недостаточности, связанных с приемом НПВС (особенно в больших дозах и длительно). Рост риска артериальных тромбоэмболических осложнений, например инфаркта миокарда или инсульта (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны органов кроветворения: частота неизвестна: апластическая анемия, гемолитическая анемия, пурпура, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны дыхательной системы: нечасто бронхиальная астма, обострение бронхиальной астмы, отек легких; частота неизвестна: бронхоспазм, одышка, отек гортани.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), острая почечная недостаточность частота неизвестна: нефротоксичность, в том числе повышение частоты мочеиспускания, олигурия, боль в боку (с/без гематурии), интерстициальный нефрит, задержка мочи, нефротический синдром, дизурия, гипонатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина и мочевины, папиллярный некроз, боль в пояснице, гематурия, азотемия. Применение кеторолака (даже после введения однократной дозы внутривенно), как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов в почках может вызвать признаков почечной недостаточности, не ограничиваются повышением уровня креатинина и калия в крови.

Со стороны кожи: часто: зуд, пурпура нечасто эксфолиативный дерматит (гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, увеличение и/или болезненность небных миндалин) частота неизвестна: фотосенсибилизация, кожная сыпь (включая макулопапулезная сыпь), буллезные реакции, мультиформная эритема.

Со стороны системы гемостаза: редко: кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальные кровоизлияния, кровоизлияния под кожу, снижение скорости свертывания крови частота неизвестна: увеличение времени кровотечения, гематомы.

Со стороны репродуктивной системы: частота неизвестна: женское бесплодие.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, в т. ч. нечасто - анафилаксия (может иметь летальный исход) 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, очень редко злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса - Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек. Такие реакции возможны в лиц с ангионевротический отек и бронхоспазм в анамнезе (например, с астмой или полипами в носу).

Со стороны органов чувств: нечасто: снижение слуха, потеря слуха, шум в ушах, нарушения зрения, нечеткость зрительного восприятия; частота неизвестна: неврит зрительного нерва.

Общие нарушения: частота неизвестна: миалгия, повышенная потливость; редко болезненность, изменения в месте введения.

Другие: часто отеки лица, голеней, пальцев, ступней, отек языка, увеличение массы тела, анорексия, повышенное потоотделение, лихорадка с ознобом или без, сепсис.

Изменения лабораторных показателей: частота неизвестна: отклонения от нормы в функциональных тестах печени.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C, в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 мл в ампуле, по 10 ампул в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

УК Терапия АО.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Фабрицио, 124, 400 632, г. Клуж-Напока, округ Клуж, Румыния.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).