

## **Состав**

*действующее вещество:* кеторолака трометамин;

1 таблетка содержит кеторолака трометамин 10 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид, бутилгидроксианизол (Е 320), маннит (Е 421), кросповидон, сахаралоза, магния стеарат, краситель (Lake Of Quinoline Yellow WS), ароматизатор (Spearmint Flavour).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, диспергируются в ротовой полости.

*Основные физико-химические свойства:* круглые плоские таблетки бледно-желтого цвета, со скошенными краями и тиснением «|» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.  
Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

## **Фармакодинамика**

Кеторолак - НПВП (НПВС), имеет выраженное анальгезирующее (обезболивающее) действие, оказывает также противовоспалительное и слабое жаропонижающее действие. В основе обезболивающего действия препарата лежит его способность подавлять синтез ферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). В связи с этим в тканях организма не образуются простагландины, которые способствуют возникновению воспаления, лихорадки и боли. По силе анальгезирующего эффекта кеторолак можно сравнить с морфином, значительно превышает другие НПВС.

Кеторолак не влияет на опиатные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не имеет седативного или анксиолитического действия.

Начало обезболивающего действия отмечается через 1 час после приема препарата. Максимальный анальгетический эффект достигается в течение 2-3 часов и не имеет статистически значимых различий в рамках рекомендованного диапазона дозирования кеторолака трометамин. Самая большая разница между

большими и малыми дозами кеторолака трометамин заключаются в продолжительности анальгезии.

## **Фармакокинетика**

После приема внутрь кеторолак быстро и полностью абсорбируется с максимальной концентрацией в плазме крови 0,52 - 1,31 мкг/мл, достигается в течение 35 минут после приема разовой дозы 10 мг натощак. Пища с высоким содержанием жира снижает скорость (примерно на 1 час), но не степень абсорбции. Антацидные средства не влияли на всасывание препарата. Фармакокинетика кеторолака носит линейный характер.

Кеторолак трометамин проникает через плацентарный барьер и в очень незначительном количестве выделяется в грудное молоко.

Более 99% рацемат кеторолака трометамин в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Равновесная концентрация достигается через сутки после применения 10 мг кеторолака 4 раза в сутки.

Препарат в значительной степени метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Кеторолак и его метаболиты выводятся в основном почками: в среднем 91,4% введенной дозы выделяется с мочой, 6,1 с калом.

Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек составляет примерно 5-6 ч.

У пациентов в возрасте от 65 лет и старше период полувыведения может увеличиваться с 5 до 7 часов. Средний период полувыведения кеторолака у пациентов с почечной недостаточностью, зависит от степени тяжести заболевания и составляет от 6 до 19 часов, что указывает на необходимость корректировки дозы.

Нарушение функции печени не влияют на период полувыведения препарата.

Не выводится при гемодиализе.

## **Показания**

Кеторол Экспресс показан для кратковременного (не более 5 дней) лечения боли умеренной интенсивности, а также острой боли различного происхождения, включая послеоперационную боль.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к кеторолаку или к любому компоненту лекарственного средства
- пациенты с активной язвенной болезнью, с недавним желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией, с язвенной болезнью или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе;
- бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или другими НПВС (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций);
- бронхиальная астма в анамнезе;
- не применять как анальгезирующее средство перед и во время оперативного вмешательства и после манипуляций на коронарных сосудах;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- назальный полипоз с полной или частичной обструкцией, отек Квинке или бронхоспазм;
- 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/тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина в сыворотке крови более 160 мкмоль/л);
- кеторолак противопоказан во время схваток и родов, поскольку в результате его ингибирующего влияния на синтез простагландинов, он может негативно влиять на кровообращение плода и подавлять сокращение матки, тем самым увеличивая риск маточного кровотечения;
- подозреваемая или подтверждена цереброваскулярная 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;
- риск возникновения почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2%). Данных по исследованиям у животных или людей о том, что

кеторолака трометамин индуцирует или ингибирует ферменты печени, способны метаболизировать его или другие препараты, нет.

*Варфарин, дигоксин, салицилаты и гепарин.*

Кеторолака трометамин незначительно уменьшал связывание варфарина с белками плазмы крови *in vitro* (99,5% в контроле по сравнению с 99,3%) при достижении концентрации кеторолака в плазме крови 5-10 мкг/мл. Кеторолака трометамин не менял связывание дигоксина с белками плазмы крови.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, 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, ацетаминофена, фенитоина и толбутамиду не меняли связывание кеторолака трометамин с белками плазмы крови.

Эффекты варфарина и НПВС в целом по кровотечению из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является синергическим, такими, что пациенты, которые применяют эти лекарственные средства вместе, имеют более высокий риск серьезного кровотечения из ЖКТ, чем пациенты, которые применяют только один из этих лекарственных средств .

*Ацетилсалициловая кислота.*

При применении кеторолака трометамин с ацетилсалициловой кислотой его связывания с белками плазмы крови уменьшается, хотя клиренс свободного кеторолака трометамин не меняется. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна; хотя, как и при применении других НПВП, обычно не рекомендуется одновременно назначать кеторолак трометамин и ацетилсалициловую кислоту через потенциальное повышение частоты возникновения побочных эффектов.

*Диуретики.*

Клинические исследования, а также постмаркетинговое наблюдения показали, что у некоторых пациентов кеторолак трометамин может уменьшать натрийуретическое действие фуросемида и тиазидов. Такой эффект обусловлен угнетением синтеза простагландинов. Во время сопутствующей терапии с применением НПВП за пациентом следует внимательно наблюдать для выявления признаков почечной недостаточности, а также чтобы удостовериться в эффективности диуретиков.

*Пробенецид.*

Одновременное применение таблеток кеторолака трометамин и пробенецида приводило к снижению клиренса и объема распределения кеторолака и повышения плазменных уровней (общая AUC увеличилась примерно в 3 раза с 5,4 до 17,8 мкг/ч/мл) и периода полувыведения кеторолака, который увеличился примерно в 2 раза с 6,6 до 15,1 часа. Итак, одновременное применение таблеток кеторолака трометамин и пробенецида противопоказано.

#### *Литий.*

НПВС вызывали повышение уровня лития в плазме крови и уменьшение почечного клиренса лития. Средняя минимальная концентрация лития увеличивалась на 15%, а почечный клиренс снижался примерно на 20%. Эти эффекты были обусловлены угнетением НПВП синтеза простагландинов в почках. Поэтому при одновременном применении НПВП и препаратов лития пациентов следует внимательно наблюдать для выявления признаков токсичности лития.

#### *Метотрексат.*

Сообщалось, что НПВС конкурентно подавляют накопление метотрексата в срезах почек кролика. Это может свидетельствовать о том, что они могут усиливать токсичность метотрексата. При одновременном применении НПВП и метотрексата следует соблюдать осторожность.

#### *Ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II.*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II может повышать риск развития нарушений функции почек, в частности у пациентов с уменьшенным объемом межклеточной жидкости.

Сообщение свидетельствуют, что НПВП могут уменьшать гипотензивное действие ингибиторов АПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II. О таком взаимодействии следует помнить при назначении пациентам НПВС с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II.

#### *Противосудорожные средства.*

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

#### *Психотропные средства.*

При применении кеторолака трометамин пациентами, которые принимали психотропные средства (флуоксетин, тиотиксен, алпразолам), сообщали о

возникновении галлюцинаций.

*Пентоксифиллин.*

Одновременное применение кеторолака трометамин и пентоксифиллина повышает риск возникновения кровотечения.

*Недеполяризующие миорелаксанты.*

В постмаркетинговый период сообщали о случаях возможного взаимодействия кеторолака трометамин и недеполяризующих миорелаксантов, которая приводила к апноэ. Одновременное применение кеторолака трометамин и миорелаксантов официально не исследовали.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).*

Существует повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения, если применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в комбинации с НПВС. При одновременном применении НПВП и СИОЗС следует соблюдать осторожность.

## **Особенности применения**

Таблетки кеторолака, НПВП (НПВС), показаны для кратковременного (до 5 дней у взрослых пациентов). Препарат следует применять для симптоматической терапии умеренной сильной острой боли, включая послеоперационную боль, который требует аналгезии опиоидной уровне. Таблетки кеторолака не показаны для применения детям, а также не показаны при хроническом болевом синдроме. Длительность комбинированного применения кеторолака (в виде в/в или в/м инъекций и в виде таблеток) не должна превышать 5 дней из-за возможности увеличения частоты и тяжести побочных реакций, связанных с рекомендованными дозами.

Следует применять минимальную эффективную дозу в кратчайшие сроки для каждого отдельного пациента.

Нельзя сокращать интервал между дозами от 4 до 6 часов.

Превышение максимальной суточной дозы таблеток кеторолака 40 мг у взрослых не обеспечит лучшей эффективности, но увеличит риск возникновения серьезных побочных явлений.

Влияние на желудочно-кишечный тракт - образование язв, кровотечение и перфорация

Кеторолака трометамин противопоказан пациентам с язвенной болезнью и/или кровотечением из ЖКТ в анамнезе. Кеторолака трометамин может вызвать серьезные побочные явления со стороны ЖКТ, в том числе кровотечение, образование язв и перфорация желудка, тонкого кишечника или толстого кишечника, которые могут быть летальными. Эти серьезные побочные явления могут возникать у пациентов, получающих кеторолака трометамин, в любое время, с или без симптомов-предвестников.

Только у одного из 5 пациентов, у которых наблюдались серьезные побочные явления со стороны верхних отделов ЖКТ при применении НПВП, отмечались симптомы. Незначительные проблемы с верхними отделами желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия, являются частыми и могут наблюдаться также в любое время при лечении НПВС. Частота и тяжесть осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта увеличиваются с увеличением дозы и длительности лечения кеторолака трометамин. Не следует применять кеторолака трометамин более 5 дней. Однако даже кратковременная терапия не исключает риска. Кроме язвенной болезни в анамнезе, в других факторов, повышающих риск кровотечения из ЖКТ у пациентов, получающих НПВС, относятся одновременное применение пероральных кортикостероидов или антикоагулянтов, большая продолжительность терапии НПВС, курение, употребление алкоголя, пожилой возраст и плохое общее состояние здоровья. Большинство спонтанных сообщений о летальных явлениях со стороны ЖКТ зарегистрированы у пациентов пожилого возраста или у истощенных пациентов, поэтому при лечении этой популяции следует уделять особого внимания.

С целью минимизации потенциального риска возникновения побочных явлений со стороны ЖКТ препарат следует применять в минимальной эффективной дозе в течение как можно более короткого периода времени. Пациенты и врачи должны быть внимательными относительно признаков и симптомов образования язв и кровотечения в ЖКТ при терапии НПВП, а при наличии подозрения на серьезное побочное явление со стороны ЖКТ немедленно начать дополнительное обследование и лечение. Оно должно включать отмены кеторолака трометамин до исключения серьезного побочного явления со стороны ЖКТ. Для пациентов с высоким риском следует рассмотреть альтернативную терапию, которая не включает НПВС.

Следует с осторожностью применять НПВП пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенным колитом, болезнью Крона), поскольку их состояние может ухудшиться.

### Кровотечение

Поскольку простагландины играют важную роль в гемостазе, а НПВП влияют также на агрегацию тромбоцитов, применение кеторолака трометамин пациентам с нарушениями коагуляции следует проводить очень осторожно, а также тщательно наблюдать за такими пациентами. Пациенты, принимающие терапевтические дозы антикоагулянтов (например, производные гепарина или дикумарол), имеют повышенный риск кровотечения, если одновременно получают кеторолака трометамин; поэтому врачам следует проводить такую сопутствующую терапию с чрезвычайной осторожностью. Одновременное применение кеторолака трометамин и препаратов, влияющих на гемостаз, в том числе профилактических низких доз гепарина (от 2500 до 5000 единиц 1 раз в 12 часов), варфарина и декстранов тщательно не изучали, но также может быть связано с повышенным риском кровотечений. Пока данные таких исследований отсутствуют, врачам следует тщательно взвесить преимущества и риски и применять такую сопутствующую терапию для этих пациентов с чрезвычайной осторожностью. Следует тщательно наблюдать за пациентами, которые получают препараты, влияющие на гемостаз.

#### Влияние на почки

Длительное применение НПВП приводило к почечного папиллярного некроза и другого повреждения почек. Нефротоксичность наблюдалась также у пациентов, у которых почечные простагландины играют компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. У этих пациентов применение НПВП может вызвать дозозависимое снижение образования простагландинов и, вторично, почечного кровотока, что может привести к явной декомпенсации почек.

Пациентами с высоким риском такой реакции являются пациенты с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, которые принимают диуретики и ингибиторы АПФ, а также пациенты пожилого возраста. После прекращения терапии НПВС обычно происходит восстановление состояния пациента к такому, которое было до лечения.

Кеторолака трометамин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, что у пациентов с пониженным клиренсом креатинина приведет к снижению клиренса препарата.

Таким образом, кеторолака трометамин следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек, а также необходимо тщательно наблюдать за такими пациентами. При применении кеторолака трометамин сообщали о ОПН, интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

#### Нарушение функции почек



Кеторолака трометамин противопоказан пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови, свидетельствует о прогрессировании почечной недостаточности. Кеторолака трометамин следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек или с заболеванием почек в анамнезе, поскольку он является мощным ингибитором синтеза простагландинов. Поскольку пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития острой почечной декомпенсации или недостаточности, перед тем, как назначать кеторолака трометамин этим пациентам, следует оценить риски и преимущества лечения.

### Анафилактоидные реакции

Как и со всеми другими НПВП, анафилактоидные реакции могут возникать у пациентов без известной предыдущей экспозиции или повышенной чувствительности к кеторолаку трометамина. Кеторолака трометамин не следует назначать пациентам с аспириновой триадой. Этот комплекс симптомов обычно возникает у пациентов с бронхиальной астмой, у которых наблюдается ринит с полипами носа или без них, или у которых отмечается тяжелое, потенциально летальный бронхоспазм после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВС. Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальный исход. В случае возникновения анафилактоидной реакции необходимо обратиться за неотложной помощью.

### Влияние на сердечно-сосудистую систему

#### *Сердечно-сосудистые тромботические события*

Клинические исследования нескольких ЦОГ-2-селективных и неселективных НПВС, продолжавшихся до 3 лет, продемонстрировали повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых (СС) тромботических событий, включая инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, которые могут быть летальными. На основе имеющихся данных неясно, одинаковый риск развития СС тромботических событий для всех НПВС. Относительное увеличение частоты серьезных СС тромботических событий по сравнению с исходным уровнем, вызванное приемом НПВС, подобен у пациентов с известными СС заболеваниями или факторами риска СС заболеваний и без них. Однако пациенты с известными СС заболеваниями или факторами риска имели высшее абсолютную частоту дополнительных серьезных СС тромботических событий в связи с их повышенной начальной частотой. Некоторые наблюдательные исследования показали, что это повышение риска серьезных СС тромботических событий начиналось еще с первых недель лечения. Повышение риска СС тромботических событий наблюдалось более при применении высоких доз препарата.

С целью минимизации потенциального риска возникновения побочных явлений со стороны СС системы у пациентов, получающих НПВС, следует применять минимальную эффективную дозу в течение как можно более короткого периода времени. Врачи и пациенты должны быть внимательными по развитию таких явлений в течение всего курса лечения, даже при отсутствии предварительных симптомов со стороны СС системы. Пациентов следует проинформировать о симптомах серьезных СС событий и действий, которые необходимо выполнять при их возникновении.

Соответствующие доказательства того, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты уменьшает повышенный риск серьезных СС тромботических событий, связанных с приемом НПВС, отсутствуют. При одновременном применении ацетилсалициловой кислоты и НПВП, такого как кеторолака трометамин, увеличивается риск серьезных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

#### *После аортокоронарного шунтирования (АКШ)*

В двух крупных контролируемых клинических исследованиях применения ЦОГ-2-селективного НПВП для лечения боли в течение первых 10-14 дней после операции по АКШ было отмечено увеличение случаев инфаркта миокарда и инсульта. НПВС противопоказаны при проведении АКШ.

#### *Пациенты после инфаркта миокарда*

Наблюдательные исследования, проведенные в Национальном реестре Дании, показали, что пациенты, которые получали НПВС после ИМ, имели повышенный риск повторного инфаркта, летального исхода от ССЗ и летальности от всех причин, начиная с первой недели лечения. В этой же когорте частота смерти в первый год после ИМ составила 20 на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших НПВП, по сравнению с 12 на 100 пациенто-лет у пациентов, не получавших лечения НПВП. Несмотря на то, что абсолютная частота летального исхода несколько снизилась после первого года после ИМ, повышенный относительный риск летального исхода у тех, кто принимал НПВС, сохранялся по крайней мере в течение следующих 4 лет наблюдения.

Следует избегать применения кеторолака трометамина пациентам с недавним ИМ, кроме случаев, когда ожидается, что преимущества лечения превысят риск повторных СС тромботических событий. Если кеторолака трометамин применять пациентам с недавним ИМ, необходимо следить за пациентами на наличие признаков сердечной ишемии.

#### Артериальная гипертензия

НПВП, включая кеторолака трометамин, могут приводить к возникновению или ухудшению уже имеющейся артериальной гипертензии, которая может способствовать повышению частоты СС событий.

У пациентов, получающих тиазидные или петлевые диуретики, при применении НПВП может нарушаться ответ на эти препараты. НПВП, включая кеторолака трометамин, следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией. Следует тщательно контролировать артериальное давление (АД) в начале лечения НПВП и в течение всего курса терапии.

### Сердечная недостаточность и отеки

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенный союзом исследователей коксиров и традиционных НПВП, продемонстрировал увеличение случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности примерно в 2 раза у пациентов, получавших ЦОГ-2-селективные и неселективные НПВП по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В Национальном реестре Дании в исследовании пациентов с сердечной недостаточностью применение НПВП повышало риск ИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и летальному исходу.

Кроме того, у некоторых пациентов, получавших НПВС, наблюдались задержка жидкости и отеки. Применение кеторолака трометамина может уменьшать СС эффекты некоторых лекарственных средств, которые применяют для лечения этих состояний [например, диуретиков, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)].

Следует избегать применения кеторолака трометамина пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, кроме случаев, когда ожидается, что преимущества лечения превысят риск ухудшения сердечной недостаточности. Если кеторолака трометамин применять пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, необходимо следить за пациентами на наличие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

### Со стороны кожи

НПВП, включая кеторолака трометамин, могут вызывать серьезные побочные эффекты со стороны кожи, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут быть летальными. Эти серьезные явления могут возникать без предвестников. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и о том, что применение препарата следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражения слизистой оболочки

или любого другого проявления гиперчувствительности.

## Беременность

На поздних сроках беременности, как и в случае с другими НПВП, следует избегать применения кеторолака трометамин, поскольку это может привести к преждевременному закрытию артериального протока.

## *МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ*

### Общие

Нельзя ожидать, что кеторолак трометамин может быть заменой кортикостероидов или лечением ГКС недостаточности. Резкое прекращение применения кортикостероидов может привести к обострению заболевания. У пациентов, длительно получающих лечение кортикостероидами, если принято решение о прекращении применения кортикостероидов, следует постепенно снижать их дозу.

Фармакологическая активность кеторолака трометамин по уменьшению воспаления может снижать полезность этой диагностического признака при выявлении осложнений предполагаемых неинфекционных, болезненных состояний.

### Влияние на печень

Кеторолака трометамин следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени или с заболеваниями печени в анамнезе. Предельные повышение одного или нескольких показателей функции печени могут наблюдаться у 15% пациентов, получающих НПВП, включая кеторолака трометамин. Эти отклонения лабораторных показателей при продолжении лечения могут прогрессировать, могут оставаться неизменными или могут быть преходящими. Значительное повышение АЛТ и АСТ (примерно в 3 или более раз от верхней границы нормы) наблюдались примерно у 1% пациентов в клинических исследованиях НПВС. Кроме того, в отдельных случаях сообщали о тяжелых печеночные реакции, включая желтуху и летальный фульминантной гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности, некоторые из них - с летальным исходом.

Пациентов с симптомами и/или признаками, свидетельствующими о дисфункции печени, или в которых отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, следует обследовать на предмет развития более тяжелой печеночной реакции при терапии кеторолака трометамин. Если клинические признаки и симптомы соответствуют развитию заболевания печени, или если

возникают системные проявления (например, эозинофилия, сыпь), применение кеторолака трометамин следует прекратить.

### Гематологические эффекты

У пациентов, получающих НПВП, включая кеторолака трометамин, иногда наблюдается анемия. Это может быть связано с задержкой жидкости, скрытой или большой кровопотерей из ЖКТ, или полностью описанным влиянием на эритропоэз. У пациентов, которые применяют длительное лечение НПВС, включая кеторолак трометамин, в случае появления каких-либо признаков или симптомов анемии следует проверять гемоглобин или гематокрит. НПВС ингибируют агрегацию тромбоцитов и, как было показано, удлиняют время кровотечения у некоторых пациентов. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, их влияние на функцию тромбоцитов является количественно меньше, менее длительным и обратимым. У пациентов, получающих кеторолак трометамин, у которых могут наблюдаться побочные эффекты в виде изменений функции тромбоцитов, таких как при нарушениях коагуляции или у пациентов, получающих антикоагулянты, следует проводить тщательный мониторинг.

### Предварительно существующая бронхиальная астма

У пациентов с бронхиальной астмой может возникнуть аспириновая астма. Применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с аспириновой астмой было связано с тяжелым бронхоспазмом, который может быть летальным. Поскольку у таких пациентов, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, сообщали о перекрестной реакции между ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП, включая бронхоспазм, не следует назначать кеторолак трометамин пациентам с такой формой чувствительности к ацетилсалициловой кислоте, а пациентам с предварительно существующей бронхиальной астмой его следует применять с осторожностью.

### Лабораторные анализы

Поскольку серьезные язвы и кровотечения в ЖКТ могут возникать без симптомов-предвестников, врачам необходимо следить за признаками или симптомами кровотечения из ЖКТ. У пациентов, получающих длительное лечение НПВС, следует периодически проводить ОАК и биохимический анализ крови. Если появляются клинические признаки и симптомы заболевания печени или почек, возникают системные проявления (например, эозинофилия, сыпь) или если сохраняются или ухудшаются печеночные функциональные пробы, применение кеторолака трометамин следует прекратить.

### Применение детям

Таблетки кеторолака трометамин не предназначены для применения детям. Безопасность и эффективность применения таблеток кеторолака трометамин детям в возрасте до 16 лет не установлены.

#### Применение у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)

Поскольку кеторолак трометамин может выводиться более медленно у пациентов пожилого возраста, которые также являются более чувствительными к побочным эффектам НПВП, препарат следует применять с крайней осторожностью, в пониженных дозах, и проводить тщательный клинический мониторинг во время лечения лиц пожилого возраста кеторолака трометамин.

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

Некоторые пациенты при применении кеторолака могут испытывать головокружение, сонливость, нарушение зрения, головные боли, вертиго, бессонница или депрессию. Если пациенты чувствуют вышеуказанные или другие подобные побочные эффекты, им не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Безопасность применения кеторолака в период беременности у человека не установлена. Учитывая известное влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему плода (риск преждевременного закрытия артериального протока), кеторолак противопоказан в период беременности, схваток и родов. Начало родов может быть задержан, а продолжительность удлиненная с повышенной тенденцией возникновения кровотечения как у матери, так и у ребенка.

#### Тератогенные эффекты. Беременность, категория C

Исследования репродуктивной токсичности проводили во время органогенеза с применением суточных пероральных доз кеторолака трометамин 3,6 мг/кг (что составляет 0,37 от AUC у человека) у кроликов и 10 мг/кг (что равняется AUC у человека) у крыс. Результаты этих исследований не выявили тератогенного влияния на плод. Однако исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда отражают такую у людей.

#### Нетератогенные эффекты

Учитывая известное влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему плода (закрытие артериального протока), применение кеторолака трометамин в

период беременности (в частности на поздних сроках беременности) следует избегать. Кеторолака трометамин следует применять в период беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода.

### Схватки и роды

Кеторолак трометамин противопоказан во время схваток и родов, поскольку в результате его ингибирующего влияния на синтез простагландинов он может отрицательно влиять на кровообращение плода и подавлять сокращение матки, тем самым увеличивая риск маточного кровотечения.

### Кормление грудью

Кеторолак проникает в грудное молоко в очень незначительном количестве.

После 1 дня применения (по 10 мг каждые 6 часов) максимальная концентрация в молоке составляла 7,9 нг/мл, а максимальное соотношение в молоке/плазме составило 0,025. Предполагая, что ежедневное потребление молока у человека составляет 400-1000 мл в день, а масса тела матери составляет 60 кг, расчетная максимальная суточная экспозиция для младенца равна 0,00263 мг/кг/сутки, что составляет 0,4% материнской дозы, откорректированной с учетом массы тела.

Следует соблюдать осторожность при применении кеторолака кормления грудью. Имеющаяся информация свидетельствует об отсутствии каких-либо специфических побочных явлений у грудных детей; однако, в случае обнаружения каких-либо побочных явлений пациентам следует рекомендовать обращаться к врачу своего младенца.

### Влияние на фертильность

Применение кеторолака трометамин, как и других препаратов, способных подавлять синтез циклооксигеназы/простагландинов, может приводить к нарушению фертильности, а поэтому не рекомендуется женщинам, которые пытаются забеременеть. Женщинам, которые не могут забеременеть или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть отмены кеторолака трометамин.

### **Способ применения и дозы**

Кеторол Экспресс в форме таблеток, диспергируются в ротовой полости следует брать только сухими руками.

Таблетку следует положить на язык, где она сразу же начнет растворяться. Держать во рту в течение нескольких секунд, пока она полностью растворится, при желании можно запить водой.

Прием таблеток, которые диспергируются в ротовой полости, не требуют обязательного запивание водой, не влияют на продукцию слюны, позволяют принимать препарат пациентам с отклонениями в акте глотания при поведенческих или неврологических нарушениях.

Чтобы предотвратить расстройства пищеварения, препарат желательно принимать во время или после еды (основного приема пищи или перекуса) или с антацидами.

Кеторол Экспресс назначают внутрь однократно или несколько раз в день в зависимости от выраженности боли.

Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг. При необходимости повторного применения, рекомендуется принимать по 10 мг до 4-х раз в сутки, с интервалом 4-6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Для пациентов, которые получают кеторолак парентерально в виде в/в или в/м инъекций, и которым одновременно назначен кеторолак перорально в форме таблеток, общая комбинированная доза не должна превышать 90 мг (60 мг для лиц пожилого возраста, пациентам с нарушением функции почек и пациентов с массой тела менее 50 кг).

В приведенной ниже таблице обобщены инструкции по дозировке таблеток кеторолака в разных возрастных группах:

| Популяция пациентов                                                                         | Таблетки кеторолака трометамина<br>(после в/в или в/м применения<br>кеторолака трометамина)               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст < 16 лет                                                                            | Пероральное применение не принято                                                                         |
| Взрослые пациенты в возрасте от 16 до 64 лет                                                | 20 мг однократно, затем - по 10 мг один раз в 4-6 часов в случае необходимости, но не более 40 мг в сутки |
| Взрослые пациенты в возрасте ≥ 65 лет, с нарушением функции почек и/или массой тела < 50 кг | 10 мг однократно, затем - по 10 мг 1 раз в 4-6 часа в случае необходимости, но не более 40 мг в сутки     |

Препарат рекомендуется только для кратковременного применения (до 5 суток).



## **Дети**

Не применять детям до 16 лет.

## **Передозировка**

Симптомы после острой передозировки НПВП обычно ограничиваются заторможенным состоянием, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастральной области, которые, как правило, обратимы при поддерживающем лечении. Может возникать желудочно-кишечное кровотечение. Редко могут возникать артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома. При применении НПВП в терапевтических дозах сообщали про анафилактикоидные реакции, которые могут возникать и после передозировки.

## Лечение

Лечение передозировки НПВП должно быть симптоматическим и поддерживающим. Специфический антидот отсутствует. При наличии симптомов передозировки после применения препарата или после значительной пероральной передозировки (при приеме дозы, в 5-10 раз превышает обычную) в течение 4 часов можно вызвать у пациента рвоту и/или принять активированный уголь (60-100 г для взрослых, 1 -2 г/кг для детей) и/или осмотическое слабительное средство. Применение форсированного диуреза, алкилирования мочи, гемодиализа или переливание крови могут быть неэффективны из-за высокой связывания препарата с белками плазмы крови.

Одноразовые передозировки кеторолаком трометаминном были связаны с болью в животе, тошнотой, рвотой, гипервентиляцией, язва и/или эрозивным гастритом и нарушением функции почек, проходили после отмены препарата.

## **Побочные реакции**

Частота побочных реакций увеличивается при повышении дозы кеторолака трометамина. Врачи должны быть внимательными по выявлению тяжелых осложнений лечения кеторолака трометамин, таких как образование язв, кровотечения и перфорации в ЖКТ, послеоперационная кровотечение, острая почечная недостаточность, анафилактические и анафилактоидные реакции, а также печеночная недостаточность. Эти осложнения, связанные с приемом НПВС, у некоторых пациентов могут быть серьезными, особенно при неправильном применении препарата.

У пациентов, получавших кеторолак трометамин или другие НПВС в клинических исследованиях, наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались примерно в 1-10% пациентов были:

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая: | изжога, стоматит, тошнота, рвота *, боль в животе *, диспепсия *, запор/диарея, метеоризм, чувство переполнения, язвы в ЖКТ (в желудке/двенадцатиперстной кишке), большая кровотечение/перфорация                                                           |
| Другие нарушения:                                     | нарушение функции почек, головокружение, сонливость, анемия, отеки, повышение уровня печеночных ферментов, головные боли *;<br>артериальная гипертензия, увеличение времени кровотечения, боль в месте введения, зуд, пурпура, сыпь, шум в ушах, потливость |

\* Частота более 10%

К дополнительным побочным реакций, о которых сообщали в единичных случаях (<1% у пациентов, получавших кеторолак трометамин или другие НПВС в клинических исследованиях), относятся:

*Со стороны организма в целом:* лихорадка, инфекции, сепсис.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* застойная сердечная недостаточность, сердцебиение, бледность, тахикардия, обмороки.

*Со стороны кожи:* алоpecia, фотосенсибилизация, крапивница.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* анорексия, сухость во рту, отрыжка, эзофагит, чрезмерная жажда, гастрит, глоссит, рвота кровью, гепатит, повышенный аппетит, желтуха, мелена, ректальное кровотечение.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* подкожные кровоизлияния, эозинофилия, носовое кровотечение, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны метаболизма и питания:* изменение массы тела.

*Со стороны нервной системы:* необычные сновидения, патологические мысли, тревожность, астения, спутанность сознания, депрессия, эйфория, экстрапирамидные симптомы, галлюцинации, гиперкинезия, нарушение концентрации внимания, бессонница, нервозность, парестезии, сонливость, ступор, тремор, вертиго, общая слабость.

*Со стороны женской репродуктивной системы:* бесплодие.

*Со стороны дыхательной системы:* бронхиальная астма, кашель, одышка, отек легких, ринит.

*Со стороны органов чувств:* нарушение вкусовых ощущений, нарушение зрения, нечеткость зрения, потеря слуха.

*Со стороны мочевыделительной системы:* цистит, дизурия, гематурия, учащенное мочеиспускание, интерстициальный нефрит, олигурия/полиурия, протеинурия, почечная недостаточность, задержка мочи.

Другими реакциями, которые наблюдаются редко (о которых сообщали в постмаркетинговом периоде у пациентов, принимавших кеторолака трометамин или другие НПВС), являются:

*Со стороны организма в целом:* ангионевротический отек, летальный исход, реакции гиперчувствительности, такие как анафилактический шок, анафилактоидные реакции, отек гортани, отек языка, миалгия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмия, брадикардия, боль в грудной клетке, приливы, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, васкулит.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* острый панкреатит, печеночная недостаточность, язвенный стоматит, обострение воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита, болезни Крона).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, панцитопения, повышенная послеоперационная кровоточивость ран (редко нуждается в переливании крови).

*Со стороны метаболизма и питания:* гипергликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы:* асептический менингит, судороги, кома, психоз.

*Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм, угнетение дыхания, пневмония.

*Со стороны органов чувств:* конъюнктивит.

*Со стороны мочеполовой системы:* боль в боку с гематурией и/или азотемией или без гематурии/азотемии, гемолитический уремический синдром.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Производственный участок - VI с. Кхола, Налагар роад, Бадди, округ Солан, Химачал-Прадеш, 173205, Индия.

### **Источник инструкции**

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