

Состав

действующее вещество: кеторолак;

1 мл кеторолака трометамолу 30 мг;

вспомогательные вещества: натрия эдетат, этанол 96%, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: бесцветный или бледно-желтого цвета прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные средства. Код АТХ М01А В15.

Фармакодинамика

Кеторолак является сильным НПВП (НПВС), который демонстрирует анальгетической активностью. Он не опиоидом и не оказывает эффектов на опиоидные рецепторы. Механизм действия кеторолака заключается в подавлении системы фермента циклооксигеназы, таким образом он подавляет синтез простагландинов. При применении обезболивающего дозы демонстрирует минимальную противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

Внутримышечное применение.

После введения кеторолак быстро и полностью абсорбируется. Средняя максимальная плазменная концентрация в 2,2 мкг/мл достигается в среднем через 50 минут после однократной дозы 30 мг. Влияние возраста, функции почек и печени на конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) и средний общий клиренс приведены в таблице ниже (оценивается после однократной дозы кеторолака 30 мг внутримышечно).

Категория пациентов	Общий клиренс (л/ч/кг) среднее значение (диапазон)	Конечный период полураспада (часы) среднее значение (диапазон)
Обычные пациенты (n = 54)	0,023 (0,010-0,046)	5,3 (3,5-9,2)
Пациенты с нарушением функции печени (n = 7)	0,029 (0,013-0,066)	5,4 (2,2-6,9)
Пациенты с почечной недостаточностью (n = 25) (креатинин сыворотки 160-430 мкмоль/л)	0,016 (0,005-0,043)	10,3 (5,9-19,2)
Пациенты на гемодиализе (n = 9)	0,016 (0,003-0,036)	13,6 (8,0-39,1)
Здоровые пациенты пожилого возраста (n = 13) (средний возраст 72)	0,019 (0,013-0,034)	7,0 (4,7-8,6)

Внутривенное применение.

После введения кеторолака в дозе 10 мг средняя максимальная плазменная концентрация в 2,4 мкг/мл достигается в среднем за 5,4 минуты. Конечный t_{1/2} составляет 5,1 часа, средний объем распределения - 0,15 л/кг, общий клиренс - 0,35 мл/мин/кг.

Фармакокинетика кеторолака у людей после однократного или многократного применения является линейной. Равновесные концентрации в плазме крови достигается после ведения дозы каждые 6 часов в течение одного дня. При длительном применении клиренс не меняется. Основной путь выведения кеторолака и его метаболитов - почечный: 91,4% (в среднем) введенной дозы определяется в моче и 6,1% (в среднем) выводится с калом.

Более 99% кеторолака связывается с белками плазмы крови в широком диапазоне концентраций.

Показания

Для купирования умеренного и сильного послеоперационного острой боли в течение непродолжительного времени.

Лечение следует начинать только в больницах. Максимальная продолжительность лечения - 2 дня.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кеторолаку, другим НПВС или другим вспомогательным веществам препарата.
- Аллергические реакции на ацетилсалициловую кислоту или другие ингибиторы синтеза простагландинов (у таких пациентов наблюдались тяжелые анафилактические реакции), которые проявляются астмой, ринитом, ангионевротический отек или крапивница.
- Бронхиальная астма в анамнезе.
- Активная язва, недавняя желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе.
- Тяжелая сердечная недостаточность, печеночная недостаточность и почечная недостаточность.
- Умеренные или тяжелые нарушения функции почек (креатинин плазмы крови > 160 мкмоль/л).
- Гиповолемия, дегидратация с риском почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости.
- Противопоказано профилактическое применение перед хирургическими операциями (угнетением функции тромбоцитов) и применения во время операции за повышенного риска кровотечения.
- Не применять пациентам, у которых было оперативное вмешательство с высоким риском кровоизлияния или неполной остановки кровотечения.
- Подозреваемая или подтверждена цереброваскулярная кровотечение, высокий риск кровотечения, например геморрагический диатез, включая нарушения коагуляции (угнетением функции тромбоцитов).
- Одновременное применение с антикоагулянтами, включая варфарин и низкие дозы гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов).
- Одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2).
- Противопоказано нейроаксиальных (эпидуральное или интратекальное) введение, поскольку лекарственное средство содержит спирт этиловый.
- Одновременное применение с пентоксифиллином.
- Одновременное применение с пробенецидом или солями лития.
- Полный или частичный синдром носовых полипов, ангионевротический отек или бронхоспазм.
- Не применять в период беременности, во время схваток и родов, в период кормления грудью.

- Возраст до 16 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2%), и его связывания зависит от концентрации.

В исследованиях на животных или с участием человека не было доказательств, что кеторолак индуцирует или ингибирует ферменты печени, участвующих в метаболизме самого кеторолака или других лекарственных средств. Поэтому маловероятно, что кеторолак может изменить фармакокинетику других препаратов в результате механизмов индукции или ингибирования фермента.

Одновременное применение кеторолака с нижеуказанным средствами противопоказано.

Ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

При одновременном применении с кеторолаком повышается риск развития серьезных побочных реакций, связанных с действием НПВП. Одновременное применение противопоказано.

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию тромбоксана и удлиняет время кровотечения. В отличие от пролонгированного действия после приема ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24-48 часов после отмены кеторолака.

Антикоагулянты (например, варфарин, гепарин).

При одновременном с кеторолаком применении возможно усиление антикоагулянтного эффекта.

Хотя исследования не указывают на значительную степень взаимодействия между кеторолаком и варфарином или гепарином, одновременное применение кеторолака и терапевтических препаратов, влияющих на гемостаз, в том числе терапевтических доз антикоагулянтов (варфарин), профилактических низких доз гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов) и декстранов, может быть связано с повышенным риском кровотечения. Одновременное применение противопоказано.

Литий.

При применении некоторых ингибиторов синтеза простагландинов наблюдается угнетение почечного клиренса лития, что приводит к увеличению концентрации лития в плазме крови. При применении кеторолака были зарегистрированы случаи повышенных концентраций лития в плазме крови. Одновременное применение противопоказано.

Пробенецид.

При одновременном применении с кеторолаком повышались плазменные уровни и период полувыведения кеторолака. Одновременное применение противопоказано.

Мифепристон.

Кеторолак не следует применять в течение 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку может снижаться эффективность мифепристона.

Пентоксифиллин.

При одновременном применении с кеторолаком существует повышенная склонность к кровотечению. Одновременное применение противопоказано.

Кеторолак следует применять с осторожностью одновременно с нижеуказанным средствами.

Кортикостероиды.

При одновременном применении с кеторолаком повышается риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Антитромбоцитарные средства, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

При одновременном применении с кеторолаком повышается риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Метотрексат.

Некоторые ингибиторы синтеза простагландинов уменьшают почечный клиренс метотрексата и таким образом увеличивают его токсичность.

Дигоксин.

Кеторолак не меняет связывание дигоксина с белками плазмы. Исследования *in vitro* указывают, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг / мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2% до 97,5%,

демонстрируя потенциальный двукратное увеличение уровней несвязанного кеторолака в плазме крови. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамиду не меняют связывание кеторолака с белками плазмы крови.

Диуретики.

При одновременном применении с кеторолаком возможно уменьшение диуретического эффекта и усиления риска нефротоксичности. В случае одновременного приема следует соблюдать осторожность.

У здоровых добровольцев с нормальным объемом крови кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида примерно на 20%, поэтому при одновременном применении кеторолака пациентам с сердечной декомпенсацией необходимо особое внимание.

Циклоспорин.

При одновременном применении с кеторолаком усиливается риск нефротоксичности. В случае одновременного приема следует соблюдать осторожность.

Такролимус.

При одновременном применении с кеторолаком усиливается риск нефротоксичности.

Антигипертензивные средства (β -блокаторы, ингибиторы АПФ (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II).

При одновременном применении с кеторолаком возможно ослабление эффекта антигипертензивных средств.

При применении ингибиторов АПФ (АПФ) и / или антагонистов рецепторов ангиотензина II в сочетании с НПВП риск острой почечной недостаточности, как правило обратимой, может быть повышен у некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, в обезвоженных пациентов или у пациентов пожилого возраста) . В случае одновременного применения следует соблюдать осторожность, особенно в отношении пациентов пожилого возраста. Перед началом комбинированного лечения необходимо провести соответствующее титрования и мониторинг почечной функции с периодическим контролем в дальнейшем.

Сердечные гликозиды.

При одновременном применении с кеторолаком возможно ухудшение сердечной недостаточности, уменьшение скорости клубочковой фильтрации и повышение плазменных уровней сердечных гликозидов.

Хинолоны.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что НПВП повышают риск развития судорог, связанных с приемом хинолонов. Пациенты, принимающие кеторолак и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог.

Зидовудин.

При одновременном применении с кеторолаком усиливается риск гематологической токсичности. Существует повышенный риск гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией и одновременно принимают зидовудин и ибупрофен.

Психотропные средства (флуоксетин, тиотексен, алпразолам).

При одновременном применении с кеторолаком сообщалось о возникновении галлюцинаций.

Противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин).

При одновременном применении с кеторолаком сообщалось о единичных случаях возникновения судорог.

Неполяризуячи миорелаксанты.

Официальных исследований одновременного применения кеторолака и миорелаксантов не проводили. НПВС могут уменьшить выведение баклофена (повышается риск токсичности).

Противодиабетические средства.

При одновременном применении с кеторолаком возможно усиление действия производных сульфонилмочевины.

Опиоидные анальгетики.

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

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

Особенности применения

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что лечение кеторолаком связано с высоким риском серьезной желудочно-кишечной токсичности по сравнению с некоторыми другими НПВП, особенно при применении не по зарегистрированным показаниям и/или в течение длительного времени.

Врачи должны знать, что у некоторых пациентов обезболивание наступает только через 30 минут после внутривенного или внутримышечного введения кеторолака.

Следует избегать одновременного применения кеторолака с НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2 (ЦОГ-2).

Побочные реакции можно свести к минимуму при применении минимальной эффективной дозы кеторолака в течение наиболее короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов.

Язвы, кровотечения и перфорация желудочно-кишечного тракта.

При применении всех НПВП наблюдались желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорация, в некоторых случаях с летальным исходом, при наличии или при отсутствии предупредительных симптомов или серьезных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно это касается пожилых людей.

В нерандомизированном, постмаркетинговом наблюдательном исследовании в условиях стационара повышенные показатели клинически серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта наблюдались у пациентов в возрасте <65 лет, получали среднюю суточную дозу > 90 мг кеторолака внутримышечно по сравнению с пациентами, получавшими парентерально опиоидов.

Риск появления кровотечения, язвы или перфорации желудочно-кишечного тракта увеличивается при применении более высоких доз НПВС, в том числе кеторолака внутривенно. Риск увеличивается также у пациентов, не имевших ранее язву, особенно с осложнениями (кровотечением или перфорацией), а также у людей пожилого возраста. Этим пациентам следует начинать лечение по возможности с минимальной дозы. В таких случаях, а также в случаях приема ацетилсалициловой кислоты в малых дозах или других лекарственных средств, которые повышают риск побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, может быть целесообразным дополнительное применение гастропротекторов, например мизопростол или ингибиторов протонной помпы.

Повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений и перфорации у пожилых пациентов наблюдается при применении всех НПВП. По сравнению с молодыми людьми пациенты пожилого возраста имеют увеличенный период полувыведения из плазмы крови и пониженный клиренс кеторолака. Рекомендуются увеличение интервала дозирования (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут обостряться (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты с болезнями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пожилые, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения из желудочно-кишечного тракта), в частности на начальных этапах лечения. Если у пациента, принимает кеторолак, диагностируется кровотечение или язва желудочно-кишечного тракта, применение лекарственного средства следует прекратить.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам, которые одновременно принимают препараты, повышающие риск появления язвы или кровотечения, например кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИЗС) или антитромботические средства (ацетилсалициловая кислота) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Одновременное применение лекарственного средства с антикоагулянтами (такими как варфарин) противопоказано (см. «Противопоказания»).

Частота и тяжесть желудочно-кишечных осложнений увеличиваются с увеличением дозы и длительности лечения кеторолаком. Это особенно касается пациентов пожилого возраста, получающих среднюю суточную дозу кеторолака внутривенно более 60 мг/сут. Наличие язвенной болезни в анамнезе увеличивает вероятность развития серьезных желудочно-кишечных осложнений при применении кеторолака.

Влияние на гемостаз.

Препарат не следует применять пациентам с нарушениями свертывания крови. При одновременном применении кеторолака у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, повышается риск возникновения кровотечения. Детальных исследований одновременного применения кеторолака и профилактических низких доз гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов) и декстранов не проводили, поэтому нельзя исключать повышенного риска развития кровотечения. Препарат не следует применять пациентам, которые уже принимают антикоагулянты или требующие введения низких доз гепарина.

При применении лекарственного средства за состоянием пациентов, принимающих другие средства, негативно влияющих на гемостаз, следует внимательно наблюдать. В контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимых послеоперационных кровотечений составляла менее 1%.

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. У пациентов с нормальными показателями свертывания крови время кровотечения увеличивался, но не превышал нормальный диапазон, составляет 2-11 минут. В отличие от пролонгированного действия ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24-48 часов после отмены кеторолака.

В послерегистрационный период получено сообщение о кровотечениях из послеоперационных ран, связанные с неотложным парентеральным введением кеторолака внутривенно или внутримышечно во время операции. Поэтому лекарственное средство не следует применять пациентам, которым проведены операции с большим риском кровотечения или в которых неполная остановка кровотечения. Следует соблюдать осторожность в случае, когда стабильный гемостаз важен, например, при косметических или амбулаторных операциях, резекции предстательной железы или тонзиллэктомии. При применении кеторолака наблюдаются гематомы и другие признаки кровотечения из ран, а также кровотечение из носа. При применении лекарственного средства следует принять во внимание его сходство с другими НПВП, которые ингибируют циклооксигеназу, и потенциальный риск кровотечения, особенно у пациентов пожилого возраста.

Кожные реакции.

При применении НПВП очень редко сообщали о возникновении серьезных кожных реакций, в некоторых случаях - с летальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Самый высокий риск этих реакций возникает в начале курса лечения, причем первые проявления появляются в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Следует прекратить применение лекарственного средства при первых проявлениях сыпи на коже, слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности.

Системная красная волчанка (СКВ) и смешанное заболевание соединительной ткани.

Пациенты с СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани имеют повышенный риск развития асептического менингита.

Задержка натрия/жидкости при сердечно-сосудистых заболеваниях и периферических отеках.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью в анамнезе, поскольку сообщали о задержке жидкости и отеки в связи с приемом НПВС.

Влияние на сердечно-сосудистую систему и кровообращение головного мозга.

Согласно результатам клинических и эпидемиологических исследований, применение коксибов и некоторых НПВП (особенно в больших дозах) связано с небольшим увеличением риска возникновения артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). Хотя при лечении кеторолаком не было выявлено увеличение частоты тромботических явлений, таких как инфаркт миокарда, данных недостаточно, чтобы исключить этот риск.

Применять препарат пациентам с неконтролируемой гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или сосудов головного мозга нужно только после тщательной оценки всех преимуществ и рисков лечения. Так же следует взвешивать целесообразность назначения кеторолака пациентам группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, а также курильщикам).

Чтобы минимизировать потенциальный риск развития побочных кардиоваскулярных осложнений у пациентов, принимающих НПВП, следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака в течение кратчайшего возможного промежутка времени.

Пациенты с нарушением сердечно-сосудистой системы, функции почек и печени.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с патологиями, которые могут привести к снижению объема крови и/или почечного кровотока, когда почечные простагландины играют компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. В таких случаях применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может стать причиной дозозависимое снижение выработки простагландинов и спровоцировать явное почечную недостаточность. Риск такой реакции наиболее высок у пациентов с нарушением водного баланса в результате потери крови или сильного обезвоживания, у пациентов с нарушением функции почек и печени, сердечной недостаточностью, у пожилых людей и пациентов, принимающих диуретики. В этой группе необходимо контролировать функцию почек. Обычно после

прекращения лечения НПВП состояние пациента возвращается к такому, который был до начала лечения. Нарушенное восстановление потерянной жидкости/крови во время операции, вызывает гиповолемию, может стать причиной почечной дисфункции, которая в свою очередь может усилиться при применении кеторолака. Следует корректировать снижение объема межклеточной жидкости; необходим тщательный контроль уровня мочевины и креатинина в плазме крови и наблюдение за выводом мочи, пока объем крови не будет соответствовать норме. У пациентов, которым проводят почечный диализ, клиренс кеторолака примерно в 2 раза меньше нормы, а конечный период полувыведения увеличен примерно в 3 раза.

Как и другие НПВС, препарат следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек или с заболеванием почек в анамнезе, поскольку он является мощным ингибитором синтеза простагландинов.

При применении ингибиторов синтеза простагландинов, в том числе кеторолака, наблюдалось повышение плазменного уровня мочевины, креатинина и калия, даже после применения одной дозы.

Применение пациентам с нарушением функции почек.

Поскольку кеторолак и его метаболиты выводятся в основном почками, лекарственное средство не следует применять пациентам со средними и тяжелыми нарушениями функции почек (креатинин в плазме крови > 160 мкмоль/л). Пациентам с легкими нарушениями функции почек следует подобрать меньшие дозы (не более 60 мг в сутки внутримышечно или внутривенно) и периодически контролировать функцию почек.

Применение пациентам с заболеваниями печени.

У пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза клиренс кеторолака и конечный период полувыведения клинически значимо не меняется.

Возможно увеличение одного или нескольких показателей печеночных проб. Эти отклонения могут быть преходящими, оставаться неизменными или прогрессировать, если лечение продолжается. В контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1% пациентов наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (более чем в три раза выше нормы). 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. Лекарственное средство следует с осторожностью применять

пациентам с нарушением функции печени или с заболеваниями печени в анамнезе. Если появляются клинические симптомы, свидетельствующие о нарушении функции печени или видимые системные проявления, применение лекарственного средства следует прекратить.

Анафилактические (анафилактоидные) реакции.

Анафилактические (анафилактоидные) реакции (такие как анафилаксия, бронхоспазм, покраснение, сыпь, артериальная гипотензия, отек гортани и ангионевротический отек) могут появиться как у пациентов с ранее выявленной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, других НПВП, в частности к кеторолаку, так и в тех, у кого раньше реакции повышенной чувствительности не наблюдалось. Эти реакции возможны в лиц с ангионевротический отек, бронхоспазм в анамнезе (например, с астмой) или полипами в носу. Такие анафилактоидные реакции, как анафилактический шок, могут иметь летальный исход. Поэтому пациентам с астмой в анамнезе, пациентам с полным или частичным синдромом носовых полипов, отеком или бронхоспазмом лекарственный препарат противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»).

Влияние на фертильность.

Как и другие ингибиторы синтеза циклооксигеназы/простагландинов, кеторолак может негативно влиять на фертильность. Препарат не рекомендуется применять женщинам, планирующим беременность. Женщинам, имеющим проблемы с оплодотворением или обследуются в связи с бесплодием, следует прекратить применение препарата.

Взаимодействие с другими средствами.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственного средства с метотрексатом, поскольку кеторолак уменьшает почечный клиренс метотрексата, таким образом увеличивая его токсичность.

Злоупотребление и зависимость.

Кеторолак не вызывает зависимость. Никаких симптомов отмены после внезапного прекращения внутривенного применения кеторолака не наблюдалось.

Предостережение относительно вспомогательных веществ.

Лекарственное средство содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее 100 мг/дозу.

1 мл раствора лекарственного средства содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически свободный от натрия.

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

При применении кеторолака у некоторых пациентов может наблюдаться головокружение, сонливость, усталость, нарушение зрения, головная боль, вертиго, бессонница или депрессия. В случае развития таких нарушений, пациентам не следует управлять автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Период беременности.

В связи с доказанным влиянием НПВП на сердечно-сосудистую систему плода (раннее закрытие артериального протока), лекарственный препарат противопоказан при беременности, схваток или родов.

Не была подтверждена безопасность применения кеторолака беременным женщинам. В исследованиях на крысах и кроликах при применении токсичных для матери доз кеторолака тератогенного действия не выявлено. У крыс отмечено удлинение срока гестации и/или задержка родов. Были зарегистрированы врожденные аномалии на фоне применения НПВП у людей, однако их частота низкая и не наблюдается какой-либо заметной тенденции.

Подавление синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или развитие эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск выкидыша, сердечных пороков и гастрошизис после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск появления сердечно-сосудистых пороков развития растет с менее 1% до около 1,5%. Считается, что риск возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения. В экспериментах на животных применение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к пред- и послыимплантационных потерь и гибели эмбриона и плода. Кроме того, сообщалось о повышенном количестве врожденных пороков развития, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний у животных, которым применяли ингибиторы синтеза простагландинов при органогенеза.

Во время беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут способствовать развитию таких нарушений у плода:

- сердечно-легочной токсичности (преждевременное закрытие открытого артериального протока и легочная гипертензия);
- почечной дисфункции, которая может развиваться в почечную недостаточность с олигогидрамнион;

у матери в конце беременности и у новорожденного возможны:

- увеличение времени кровотечения, поскольку антиагрегантный эффект может наблюдаться даже при малых дозах;
- ингибирования сократительной деятельности матки, что может приводить к запоздалых или затяжных родов.

Примерно 10% кеторолака проникает через плаценту.

Схватки и роды.

Применение лекарственного средства противопоказано во время схваток и родов, так как в результате ингибирующего действия на синтез простагландинов он может отрицательно влиять на кроветворение плода и подавлять сокращение матки, тем самым увеличивая риск кровотечения.

Существует повышенная вероятность кровотечений как у матери, так и у ребенка.

Период кормления грудью.

Было продемонстрировано, что кеторолак и его метаболиты попадают к плоду и в молоко у животных. В низкой концентрации кеторолак был обнаружен в грудном молоке человека, поэтому лекарственное средство противопоказан в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Способ применения.

Лекарственное средство предназначено для внутримышечного или болюсного введения.

Болюсное введение должно длиться не менее 15 секунд.

Препарат не следует применять для эпидурального или спинального введения.

После внутримышечного или внутривенного применения анальгезирующее действие наблюдается приблизительно через 30 минут, а максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. В целом средняя продолжительность

аналгезии 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 пациенты больше не нуждались в обезболивающей терапии.

Вероятность возникновения побочных реакций можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу кеторолака в течение короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов (см. Раздел «Особенности применения»).

Дозировки.

Взрослые.

Рекомендованная начальная доза кеторолака составляет 10 мг с последующим введением по 10-30 мг каждые 4-6 часов (при необходимости). В начальном послеоперационном периоде кеторолак при необходимости можно вводить каждые 2 часа.

Следует применять минимальную эффективную дозу. Общая суточная доза не должна превышать 90 мг для пациентов молодого возраста, 60 мг - 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) для оптимального анальгетического эффекта в раннем послеоперационном периоде, когда боль наиболее острый. Кеторолак не имеет негативного влияния на связывание опиоидных рецепторов и не усиливает угнетение дыхания или седативное действие опиоидных препаратов. При применении в сочетании с внутримышечным/введением кеторолака суточная доза опиоида, как правило, меньше обычной. Однако следует принимать во внимание побочные эффекты опиоидов, особенно при хирургическом вмешательстве.

Для пациентов, которые парентерально получают кеторолак и которых переводят на пероральный прием кеторолака трометамолу (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.

У людей пожилого возраста повышенный риск серьезных последствий побочных реакций. Если применение НПВП считается необходимым, следует применять самую низкую эффективную дозу в течение короткого времени. При применении НПВП следует контролировать состояние пациента относительно появления кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Общая суточная доза не должна превышать 60 мг.

Пациенты с нарушением функции почек.

Лекарственный препарат противопоказан при нарушении функции почек умеренной и тяжелой степени. При менее выраженных нарушениях необходимо уменьшать дозировку (не выше 60 мг/сут внутривенно или внутримышечно).

Дети

Безопасность и эффективность применения кеторолака не установлены. Лекарственный препарат противопоказан детям до 16 лет.

Передозировка

Симптомы.

Однократное передозировки кеторолака приводило к боли в животе, тошнота, рвота, гипервентиляции, пептических язв и/или эрозивного гастрита, нарушение функции почек, проходили после отмены кеторолака.

Может возникнуть желудочно-кишечное кровотечение.

После применения НПВП могут наблюдаться артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома, хотя такие симптомы возникают редко.

Кроме того, возможны головная боль, боль в эпигастрии, дезориентация, возбуждение, сонливость, головокружение, шум в ушах и обморок, а также редкие случаи диареи или единичные судороги.

При приеме терапевтических доз НПВС были зарегистрированы анафилактикоидные реакции, которые также могут возникать в случае передозировки.

Лечение.

В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специального антидота не существует. Диализ не приводит к существенному удалению кеторолака из крови из-за высокой связывания с белками.

Следует обеспечить соответствующий диурез. Также нужен мониторинг функции печени и почек, пациент должен находиться под наблюдением в течение по крайней мере 4 часа после введения токсического количества кеторолака. При возникновении повторных или длительных судом следует применять диазепам. Также могут потребоваться другие терапевтические мероприятия в зависимости от клинического состояния пациента.

Побочные реакции

Инфекции и инвазии:

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, тошнота, рвота, дезориентация).

Со стороны крови и лимфатической системы:

апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, пурпура.

Со стороны иммунной системы:

реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия (может иметь летальный исход) или анафилактикоидные 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), ангионевротический отек.

Такие реакции возможны в лиц с ангионевротический отек и бронхоспазм в анамнезе.

Со стороны метаболизма и питания:

анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы:

сонливость, нарушение концентрации внимания, эйфория, головная боль, головокружение, тревожность, астенический синдром, парестезии, бессонница, недомогание, повышенная утомляемость, возбуждение, необычные сновидения, спутанность сознания, гиперкинезия; гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз, обморочные состояния; патологическое мышление, изменения вкуса, психотические реакции, нервозность, раздражительность, дезориентация, судороги.

Со стороны органов зрения:

нарушение зрения, зрительного восприятия, неврит зрительного нерва.

Со стороны органов слуха:

звон в ушах, снижение слуха, потеря слуха, вертиго.

Со стороны почек и мочевыводящей системы:

гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), острая почечная недостаточность, нефротоксичность, в том числе повышение частоты мочеиспускания, олигурия, боль в боку (с/без гематурии), интерстициальный нефрит, задержка мочи, нефротический синдром, дизурия, 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 сердечно-сосудистой системы:

бледность, учащенное сердцебиение, пальпитация, боль в груди, брадикардия, приливы, артериальная гипотензия.

Согласно результатам клинических и эпидемиологических исследований, применение коксибов и некоторых НПВП (особенно в больших дозах) связано с небольшим увеличением риска возникновения артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). Хотя при лечении кеторолаком не было выявлено увеличение частоты тромботических явлений, таких как инфаркт миокарда, данных недостаточно, чтобы исключить этот риск.

Со стороны пищеварительного тракта:

чаще всего возникают желудочно-кишечные побочные реакции. Возможны эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перфорация язвы, кровотечение (гематемезис, молотый), иногда с летальным исходом (особенно у людей пожилого возраста) (см. Раздел «Особенности применения»), тошнота, рвота, диспепсия, ощущение дискомфорта в животе, боль, спазм или жжение в эпигастральной области, диарея, сухость во рту, жажда, метеоризм, запор, острый панкреатит, ощущение переполнения желудка, эзофагит, отрыжка, обострение колита и болезни Крона, язвенный стоматит, гастрит.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

женское бесплодие.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

бронхиальная астма, обострение бронхиальной астмы, отек легких; бронхоспазм, одышка, отек гортани.

Со стороны пищеварительной системы:

гепатит, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

зуд, пурпура, эксфолиативный дерматит (гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, увеличение и/или болезненность небных миндалин), фотосенсибилизация, кожная сыпь (включая макулопапулезная), мультиформная эритема, буллезные реакции, включая синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны системы гемостаза:

кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, кровоизлияния под кожу, гематомы.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:

миалгия, функциональные расстройства.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения:

отеки (лица, голеней, пальцев, ступней, языка), реакции и боль в месте инъекции, лихорадка (с ознобом или без), повышенное потоотделение, увеличение массы тела, сепсис.

Лабораторные исследования:

удлиненное время кровотечения, снижение скорости свертывания крови, повышенный уровень мочевины в плазме крови, повышенный уровень креатинина, нарушение функциональных проб печени, эозинофилия.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за соотношением польза/риск при применении лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 1 мл раствора в стеклянной ампуле коричневого цвета, по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ФармаВижн Сан. ве Тидж. А.Ш./PharmaVision San. ve Tic. A.S.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Давутпаша Джад. №145, Топкапи, Стамбул, Турция/Davutpasa Cad. No.145, Топкари, İstanbul, Turkey

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.