

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
КЕТОРОЛАК-ЛФ

Торговое название
Кеторолак-ЛФ.

Международное непатентованное название
Ketorolac.



Описание
Круглые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, двояковыпуклой формы.

Состав
Каждая таблетка содержит:
активное вещество: кеторолак трометамин – 10 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, лактоза моногидрат, опадрай II белый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол/ПЭГ, тальк).

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные уксусной кислоты и их аналоги.

Код АТХ
M01AB15

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нестероидное противовоспалительное средство. Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием.

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), главным образом в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов – модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие НПВС.

После приема внутрь начало анальгезирующего действия отмечается через 1 ч, максимальный эффект достигается через 1-2 ч.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь кеторолак хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 40 мин после

приема лекарственного средства натошак в дозе 10 мг и составляет 0,7-1,1 мкг/мл.
Богатая жирами пища снижает $C_{\max}$ кеторолака в крови и задерживает время достижения $C_{\max}$ на 1 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 99%. При гипоальбуминемии количество свободного вещества в крови увеличивается.

Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) при пероральном введении в дозе 10 мг 4 раза в сутки - 24 ч.

Проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Более 50 % введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды и р-гидроксикеторолак.

Выведение

Выводится почками (91%) и через кишечник (6 %). Глюкурониды выводятся с мочой.

$T_{1/2}$ у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 ч (2,4-9ч после приема внутрь в дозе 10 мг).

Общий клиренс в дозе 10 мг составляет 0,025 л/кг/ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью V_d кеторолака может увеличиваться в 2 раза, а V_d R-энантиомера - на 20%.

$T_{1/2}$ удлиняется у пожилых пациентов и укорачивается у молодых пациентов. Функция печени не оказывает влияния на $T_{1/2}$. У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ составляет 10,3-10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности - более 13,6 ч.

Общий клиренс у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме крови 19-50 мг/л в дозе 10 мг – 0,016 л/кг/ч.

Не выводится при гемодиализе.

Показания к применению

Кеторолак-ЛФ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг применяется для кратковременного лечения острой боли (включая послеоперационную боль) умеренной интенсивности, только в качестве продолжения предшествующей парентеральной (внутримышечной или внутривенной) терапии в условиях стационара, если это необходимо. Общая продолжительность парентеральной и пероральной терапии кеторолаком не должна превышать 5 дней.

Способ применения и дозировка

Для приема внутрь.

Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки (40 мг). Продолжительность курса - не более 5 дней.

Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от болевого синдрома. С целью минимизации побочных эффектов лекарственное средство следует применять в наименьшей эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, которое необходимо для контроля симптомов.

Детям до 16 лет – применение противопоказано.

Взрослым от 16 до 64 лет, с массой тела превышающей 50 кг, назначают по 1 таблетке (10 мг) 3 - 4 раза в сутки.

Взрослым старше 64 лет, и/или с массой тела менее 50 кг, и/или с нарушениями функции почек кратность применения лекарственного средства уменьшается до 1-2 раз в день.

Побочное действие

Со стороны пищеварительного тракта: пептическая язва, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, иногда фатальное (особенно у людей пожилого возраста), тошнота, диспепсия, желудочно-кишечная боль, ощущение дискомфорта в животе, кровавая рвота, гастрит, эзофагит, диарея, отрыжка, запор, метеоризм, ощущение переполнения желудка, мелена, ректальное кровотечение, язвенный стоматит, рвота, кровоизлияния, перфорация, панкреатит, обострение колита и болезнь Крона.

Со стороны центральной нервной системы: тревожность, нарушение зрения, неврит зрительного нерва, сонливость, головокружение, повышенная потливость, сухость во рту, нервозность, парестезия, функциональные нарушения, депрессия, эйфория, судороги, неспособность сконцентрироваться, бессонница, повышенная утомляемость, возбуждение, вертиго, нарушение вкусовых ощущений и зрения, миалгия, необычные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, гиперкинезия, потеря слуха, звон в ушах, психотические реакции, нарушения мышления.

Инфекционные заболевания: асептический менингит (особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани), ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка, дезориентация.

Метаболизм и питание: анорексия, гипонатриемия, гиперкалиемия.

Со стороны мочевыводящей системы: повышенная частота мочеиспускания, олигурия, острая почечная недостаточность, гемолитический уремический синдром, боль в боку (с/без гематурии), повышенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови, интерстициальный нефрит, задержка мочи, нефротический синдром, бесплодие, почечная недостаточность.

Со стороны печени: нарушение функции печени, гепатит, желтуха и печеночная недостаточность, увеличение функциональных проб.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы крови к лицу, брадикардия, бледность, гипертония, гипотония, palpitation, боль в грудной клетке, возникновение отеков, сердечная недостаточность.

Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и длительное время, может ассоциироваться с повышенным риском развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда или инсульт).

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, одышка, астма, отек легких.

Со стороны системы крови: пурпура, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия.

Со стороны кожи: зуд, крапивница, фоточувствительность кожи, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко), эксфолиативный дерматит, макулопапулезные высыпания.

Влияние на репродуктивную функцию:

Применение кеторолака, как и любого лекарственного средства, который ингибирует синтез циклооксигеназы/простагландина, может быть причиной бесплодия.

Гиперчувствительность: сообщалось о развитии реакций повышенной чувствительности, которые включают неспецифические аллергические реакции и анафилаксию, реактивность респираторного тракта, включая астму, ухудшение течения астмы, бронхоспазм, отек гортани или одышку, а также разнообразные нарушения со стороны кожи, которые включают высыпания разных типов, зуд, крапивницу, пурпуру, ангионевротический отек, и в одиночных случаях, - эксфолиативный и буллезный дерматит (включая эпидермальный некролиз и мультиформную эритему). Такие реакции могут наблюдаться у пациентов с или без известной гиперчувствительности к кеторолаку или другим нестероидным противовоспалительным средствам. Они также могут наблюдаться у лиц, у которых в анамнезе был ангионевротический отек,

бронхоспастическая реактивность (например, астма и полипы в носу). Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь фатальный исход.

Другие: послеоперационное кровотечение из раны, гематома, удлинение длительности кровотечения, астения, отеки, увеличения массы тела, повышение температуры тела, чрезмерная жажда, усталость, недомогание, лихорадка, боль в груди.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кеторолаку или любому компоненту лекарственного средства.

Пациенты с активной пептической язвой, 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 других нестероидных противовоспалительных средств (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций).

Бронхиальная астма в анамнезе.

Не применяют как анальгезирующее средство перед и во время оперативного вмешательства.

Тяжелая сердечная недостаточность.

Полный или частичный синдром носовых полипов, отек Квинке или бронхоспазм.

Не применяют у пациентов, у которых было оперативное вмешательство с высоким риском кровоизлияния или неполной остановки кровотечения и у пациентов, которые получают антикоагулянты, включая низкие дозы гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов).

Печеночная или умеренная и тяжелая почечная недостаточность (содержание креатинина в сыворотке крови больше 160 мкмоль/л).

Подозреваемое или подтвержденное цереброваскулярное кровотечение, геморрагический диатез, включая нарушение свертывания крови и высокий риск кровотечения.

Одновременное лечение другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы), ацетилсалициловой кислотой, варфарином, пентоксифилином, пробенецидом или солями лития.

Гиповолемия, дегидратация.

Период беременности, схваток, родов и кормления грудью.

Детский возраст до 16 лет.

Передозировка

Симптомы: головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение; редко – диарея, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, головокружение, звон в ушах, потеря сознания, иногда судороги. В случаях тяжелого отравления возможны острая почечная недостаточность и поражение печени. Наблюдались анафилактоидные реакции после терапевтического употребления НПВС, которые могут возникнуть после передозировки.

Лечение: промывание желудка, применение активированного угля. Необходимо обеспечить достаточный диурез. Следует тщательным образом контролировать функцию почек и печени. За состоянием пациентов следует наблюдать, по крайней мере, в течение 4 часов после приема потенциально токсического количества. Частые или длительные судороги следует лечить путем внутривенного введения диазепама. Другие мероприятия могут быть назначены в зависимости от клинического состояния пациента. Терапия симптоматическая.

Меры предосторожности

Максимальная длительность лечения не должна превышать 5 дней.

Влияние на фертильность. Применение кеторолака, как и любого лекарственного средства, которое ингибирует синтез циклооксигеназы/простагландина, может ослаблять фертильность и не рекомендуется для применения женщинами, которые планируют забеременеть. Для женщин, которые не могут забеременеть или проходят обследования по поводу фертильности, следует рассмотреть вопрос об отмене кеторолака.

Желудочно-кишечное кровотечение, образование язв и перфорация.

О желудочно-кишечных кровотечениях, образовании язв или перфорациях, которые могут быть фатальными, сообщалось в случае применения НПВС в любое время в течение лечения с или без симптомов-предвестников или в случае тяжелых нарушений со стороны пищеварительного тракта в анамнезе. Риск развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений зависит от дозирования лекарственного средства. Это, в частности, касается пациентов пожилого возраста, которые применяют кеторолак в средней суточной дозе выше 60 мг. Для этих пациентов, а также для пациентов, которые одновременно применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или других лекарственных средств, которые могут увеличивать риск для пищеварительного тракта, следует рассмотреть возможность комбинированного лечения с защитными средствами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы). Лекарственное средство Кеторолак-ЛФ с осторожностью применяют у пациентов, которые получают параллельно медикаментозное лечение, которое может увеличивать риск образования язв или кровотечения, таких как пероральные кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромбоцитарные средства, такие как ацетилсалициловая кислота. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или образования язв у пациентов, которые получают лекарственное средство Кеторолак-ЛФ, курс лечения следует прекратить.

Нарушение дыхательной функции.

Необходима осторожность в случае применения лекарственного средства пациентами с бронхиальной астмой (или с астмой в анамнезе), поскольку сообщалось, что НПВС у таких пациентов ускоряют возникновение бронхоспазма.

Влияние на почки.

Сообщалось, что ингибиторы биосинтеза простагландинов (включая НПВС) оказывают нефротоксическое действие. С осторожностью назначают лекарственное средство пациентам с нарушениями функции почек, сердца, печени, поскольку применение НПВС может приводить к ухудшению функции почек. Пациентам с незначительными нарушениями функции почек назначают меньшие дозы кеторолака (такие, которые не превышают 60 мг в сутки внутримышечно или внутривенно), а также следует тщательным образом контролировать состояние почек у таких пациентов. Как и для других лекарственных средств, которые ингибируют синтез простагландинов, сообщалось о случаях повышения в сыворотке крови мочевины, креатинина и калия во время приема кеторолака трометамин, что может происходить после приема одной дозы.

Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

С осторожностью назначают лекарственное средство пациентам с состояниями, которые приводят к уменьшению объема крови и/или почечного тока крови, когда простагландины почек играют поддерживающую роль в обеспечении почечной перфузии. У этих пациентов необходимо контролировать функцию почек. Уменьшение объема следует корректировать и тщательно образом контролировать содержание в сыворотке крови мочевины и креатинина, а также объем мочи, которая выводится, пока у пациента не наступит нормоволемия. У пациентов, которые находятся на почечном диализе, клиренс кеторолака был уменьшен приблизительно вдвое по сравнению с нормальной скоростью, а время конечного полувыведения увеличивалось

приблизительно втрое. Пациенты с нарушением функций печени в результате цирроза не имели никаких клинически значимых изменений в клиренсе кеторолака или окончательном периоде полувыведения. Могут наблюдаться граничные повышения значений по данным одного или большего количества функциональных тестов печени. Эти отклонения от нормы могут быть временными, могут оставаться без изменений или могут прогрессировать при продолжении лечения. Если клинические признаки и симптомы указывают на развитие заболевания печени или если наблюдаются системные проявления, лекарственное средство следует отменить.

Задержка жидкости и отеки.

Сообщалось о задержке жидкости и отеках во время применения кеторолака, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной декомпенсацией, артериальной гипертензией или подобными состояниями.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты.

В настоящее время нет достаточной информации, чтобы оценить такой риск для кеторолака трометамина. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями, должны находиться под наблюдением врача.

Системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани.

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

Дерматологические реакции.

Лекарственное средство следует отменить в случае первых признаков сыпи на коже, поражении слизистых оболочек или любых других признаках повышенной чувствительности.

Анафилактические (анафилактоидные) реакции.

Как и в случае использования других НПВС, анафилактические (анафилактоидные) реакции (в т.ч. анафилаксия, бронхоспазм, гиперемия, сыпь, артериальная гипотензия, отек гортани, отек Квинке) могут возникать у пациентов, у которых в анамнезе отсутствовали или присутствовали гиперчувствительность к аспирину, другим НПВС или кеторолаку. Данный комплекс симптомов также может наблюдаться у лиц, у которых в анамнезе были бронхоспастическая реактивность (например, астма) и полипы носа. Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальный исход. Поэтому кеторолак не следует принимать пациентам с астмой в анамнезе, и пациентам с полным или частичным синдромом носовых полипов, отеком Квинке и бронхоспазмом. При возникновении анафилактоидных реакций необходимо обращаться за неотложной медицинской помощью.

Гематологические эффекты.

Пациентам с нарушениями свертывания крови не следует назначать лекарственное средство. Пациенты, которые получают антикоагулянтную терапию, могут иметь повышенный риск кровотечения, если одновременно применяют кеторолак. Состояние пациентов, которые получают другие лекарственные средства, которые могут влиять на скорость остановки кровотечения, следует тщательно наблюдать при назначении им кеторолака.

В контролируемых клинических исследованиях частота случаев значительного послеоперационного кровотечения составляла менее 1%. Кеторолак ингибирует агрегацию тромбоцитов и продлевает время кровотечения. У пациентов с нормальным временем кровотечения длительность кровотечения увеличивалась, но не выходила за нормальный диапазон значений 2-11 минут. В отличие от длительного влияния в результате применения ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается к нормальной в течение 24-48 часов после отмены кеторолака. Кеторолак не следует назначать пациентам, которые перенесли операцию с высоким риском

кровотечения или неполной его остановкой. Следует быть осторожным, если обязательная остановка кровотечения является критической. Кеторолак-ЛФ не является средством для анестезии и не имеет седативных или анксиолитических свойств, следовательно, он не рекомендуется как средство премедикации перед операцией для поддержания анестезии.

Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями: врожденной галактоземией, дефицитом лактазы, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Применение во время беременности и лактации

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

Кеторолак выделяется в грудное молоко в небольших количествах, поэтому лекарственное средство Кеторолак-ЛФ противопоказано в период кормления грудью.

Дети

Не применяют детям до 16 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые пациенты в случае применения кеторолака могут чувствовать сонливость, головокружение, вертиго, бессонницу, повышенную утомляемость, нарушение зрения или депрессию. Если пациенты чувствуют вышеуказанные или другие аналогичные побочные эффекты, им не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кеторолак легко связывается с белками плазмы крови (среднее значение 99,2%), а степень связывания зависит от концентрации.

Нельзя применять одновременно с кеторолаком.

В связи с возможностью возникновения побочных эффектов кеторолак нельзя назначать с другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, или пациентам, которые получают ацетилсалициловую кислоту, варфарин, литий, пробенецид, циклоспорин. НПВС не следует назначать в течение 8-12 суток после применения мифепристона, поскольку НПВС могут ослаблять эффект мифепристона.

Лекарственные средства в комбинации с кеторолаком следует назначать с осторожностью.

У здоровых лиц с нормоволемией кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида приблизительно на 20%, следовательно, с особой осторожностью назначают лекарственное средство пациентам с сердечной декомпенсацией. НПВС могут усиливать сердечную недостаточность, уменьшать скорость гломерулярной фильтрации и повышать уровни сердечных гликозидов в плазме крови в случае одновременного введения с сердечными гликозидами. Кеторолак и другие нестероидные противовоспалительные средства могут ослаблять эффект гипотензивных средств. В случае одновременного применения кеторолака с ингибиторами АПФ существует повышенный риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с уменьшенным объемом крови в организме. Существует возможный риск проявления нефротоксичности, если НПВС назначают вместе с такролимусом. Одновременное назначение вместе с диуретиками может приводить к ослаблению диуретического эффекта и повышению риска нефротоксичности НПВС. Как и со всеми НПВС, с

осторожностью одновременно назначают кортикостероидные средства из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечных язв или кровотечения. Существует повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения, если НПВС назначают в комбинации с антиагрегантными средствами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Рекомендуются осторожность, если одновременно назначают метотрексат, поскольку сообщалось, что некоторые ингибиторы синтеза простагландинов уменьшают клиренс метотрексата и потому, возможно, повышают его токсичность. Пациенты, которые принимают НПВС и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог. Одновременное применение НПВС с зидовудином приводит к повышению риска гематологической токсичности. Существует повышенный риск гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных, которые страдают гемофилией и которые лечатся одновременно зидовудином и ибупрофеном.

Маловероятно, что следующие лекарственные средства взаимодействуют с кеторолаком.

Кеторолак не влиял на связывание дигоксина с белком плазмы крови. Исследования *in vitro* указывают на то, что при терапевтических концентрациях салицилата (300 мкг/мл) и более высоких связывание кеторолака уменьшалось приблизительно от 99,2% до 97,5%. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, парацетамола, фенитоина и толбутамида не влияли на связывание кеторолака с белком плазмы крови. Поскольку кеторолак является высокоактивным лекарственным средством и имеющаяся его концентрация в плазме крови низкая, не ожидается, что он будет существенно замещать другие лекарственные средства, которые связываются с белками плазмы крови. В исследованиях на животных и у людей не было данных о том, что кеторолака трометамин индуцирует или ингибирует ферменты печени, которые способны метаболизировать его или другие лекарственные средства. Следовательно, не ожидается, что кеторолак будет изменять фармакокинетику других лекарственных средств путем механизма индукции или ингибиции ферментов.

Условия хранения

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

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По две, три или пять контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4
Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by