

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ДОЛАК®**

**Регистрационный номер:** П N011254/02

**Торговое наименование:** Долак®

**Международное непатентованное наименование:** кеторолак

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой

**Состав:**

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество - кеторолака трометамин 10 мг;

вспомогательные вещества - кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая;

оболочка - гипромеллоза, макрогол, пропиленгликоль, тальк очищенный, титана двуокись, этилцеллюлоза.

**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с риской на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

**Код АТХ:** M01AB15

**Фармакологические свойства:**

**Фармакодинамика.**

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием.

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ1 и ЦОГ2), главным образом в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов — модуляторов болевой

чувствительности, терморегуляции и воспаления. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой.

Кеторолак 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 НПВП. После приема внутрь начало анальгезирующего действия отмечается через 1 ч, максимальный эффект достигается через 2-3 ч.

### **Фармакокинетика.**

#### *Всасывание*

При приеме внутрь кеторолак хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсорбция при приеме внутрь - быстрая, биодоступность - 80 - 100%. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови после перорального приема в дозе 10 мг - 0,7 - 1,1 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T<sub>Cmax</sub>) - 10 - 78 мин. Богатая жирами пища снижает C<sub>max</sub> препарата в плазме крови и задерживает ее достижение на 1 час.

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы - 99 %. При гипоальбуминемии количество свободного кеторолака в плазме крови увеличивается.

Время достижения равновесной концентрации (C<sub>ss</sub>) при пероральном введении - 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической дозы). Равновесная концентрация в плазме крови после приема внутрь 10 мг кеторолака составляет 0,39-0,79 мкг/мл. Объем распределения составляет 0,15 - 0,33 л/кг.

#### *Метаболизм*

Более 50 % введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и п-гидрокскеторолак.

#### *Выведение*

Выводится на 91 % почками (40 % в виде метаболитов), 6 % - через кишечник.

После приема внутрь 10 мг кеторолака период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 ч (2,4 - 9 ч). Общий клиренс при пероральном приеме в дозе 10 мг - 0,025 л/кг/ч. Не выводится в ходе гемодиализа.

#### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью объем распределения кеторолака может

увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R-энантиомера - на 20 %. При почечной недостаточности 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 при почечной недостаточности с концентрацией креатинина в плазме крови 19 - 50 мг/л при приеме внутрь 10 мг кеторолака составляет 0,016 л/ч/кг.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Функция печени не оказывает влияния на  $T_{1/2}$ .

#### *Пациенты пожилого возраста и молодые пациенты*

$T_{1/2}$  удлиняется у пожилых пациентов и укорачивается у молодых пациентов.

#### *Кормящие матери*

Кеторолак проникает в грудное молоко: при приеме матерью 10 мг кеторолака  $C_{max}$  в молоке достигается через 2 ч после приема первой дозы и составляет 7,3 нг/мл, через 2 ч после применения второй дозы кеторолака (при использовании препарата 4 раза в сутки)  $C_{max}$  в молоке составляет 7,9 нг/л.

### **Показания к применению.**

Болевой синдром сильной и умеренной интенсивности:

- травмы, вывихи, растяжения,
- зубная боль,
- боли в послеродовом и послеоперационном периоде,
- онкологические заболевания,
- миалгия,
- артралгия,
- невралгия,
- радикулит,
- ревматические заболевания.

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения, на прогрессирование заболевания не влияет.

### **Противопоказания.**

Гиперчувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, а также к другим нестероидным противовоспалительным препаратам. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в

анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, активное желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (в том числе язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения; заболевание костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, состояния, сопровождающиеся гипокоагуляцией (в том числе гемофилия)), миелосупрессия, кровотечения или высокий риск их развития; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/ мин), прогрессирующие заболевания почек; подтвержденная гиперкалиемия; тяжелая печеночная недостаточность, острые заболевания или состояния, сопровождающиеся нарушением функции печени или обострение хронических заболеваний печени; острый инфаркт миокарда, декомпенсированная сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования; профилактическое обезболивание перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения; активные цереброваскулярные заболевания (в том числе внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него); беременность; период родов; период грудного вскармливания, детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлены); одновременное применение с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин.

### **С осторожностью.**

Бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин), сахарный диабет, послеоперационный период, холестаз, холецистит, активный гепатит, сепсис, системная красная волчанка, заболевания периферических артерий, язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, алкоголизм, табакокурение, тяжелые соматические заболевания, заболевания щитовидной железы, туберкулез, длительное применение НПВП, одновременный прием пероральных глюкокортикостероидов (в том числе преднизолон), антиагрегантов (в том числе клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), пожилой возраст (старше 65 лет).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.**

Применение препарата во время беременности противопоказано (неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода – преждевременное закрытие артериального протока), во время родов и в раннем послеродовом периоде, ингибируя синтез простагландинов, кеторолак может отрицательно влиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений).

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано (кеторолак проникает в грудное молоко).

### **Способ применения и дозы.**

Внутрь, однократно или повторно в зависимости от тяжести болевого синдрома.

Разовая доза – 10 мг (одна таблетка), при повторном приеме рекомендуется принимать по 10 мг до 4-х раз в сутки в зависимости от выраженности боли.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг.

Продолжительность курса не должна превышать 5 дней.

Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

### **Побочное действие.**

Частота развития нежелательных явлений классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, характеризуется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ); очень редко, включая единичные случаи ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто (особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения ЖКТ) - гастралгия, диарея; нечасто - стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; редко - тошнота, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в т.ч. с перфорацией и/или кровотечением - боль в животе, спазм или жжение в эпигастральной области, мелена, рвота по типу "кофейной гущи", тошнота, изжога и др.), панкреатит, ректальные кровотечения; частота неизвестна – сухость во рту, обострение язвенного колита и болезни Крона, гастрит.

*Инфекции и инвазии:* редко - асептический менингит (особенно у пациентов с существующими аутоиммунными нарушениями, такими как системная красная волчанка,

смешанные заболевания соединительной ткани) с такими симптомами как лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко - эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и гемолитическая анемия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко - анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, отек языка, периорбитальный отек, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

*Нарушения метаболизма и питания:* частота неизвестна – анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

*Психические расстройства:* часто - сонливость; редко - гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз; частота неизвестна – патологическое мышление, бессонница, тревога, необычные сны, эйфория, нарушение способности к концентрации внимания, спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение; частота неизвестна – судороги, парестезии, гиперкинезии, вкусовые аномалии.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия), частота неизвестна – неврит зрительного нерва.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* редко - снижение слуха, шум в ушах.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* редко - острая почечная недостаточность, боль в пояснице, гематурия, азотемия, гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), учащение мочеиспускания, олигурия, полиурия, интерстициальный нефрит, отеки почечного генеза; частота неизвестна – задержка мочеиспускания.

*Со стороны сердца:* частота неизвестна – учащенное сердцебиение, брадикардия, сердечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто - повышение артериального давления; редко – гипотензия, синкопальные состояния, кровотечение из послеоперационной раны; частота неизвестна – гематомы, приливы.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* частота неизвестна – женское бесплодие.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* редко – бронхоспазм, диспноэ, ринит, отек гортани (одышка, затруднение дыхания), отек легких, носовое кровотечение; частота неизвестна - астма.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит; частота неизвестна – печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* нечасто - кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура, повышенное потоотделение; редко - эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, ангионевротический отек, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Кроме того, наблюдались полиморфная эритема и повышенная светочувствительность кожи.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* частота неизвестна – миалгия, функциональные расстройства.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто - отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); редко – лихорадка.

Также отмечались чрезмерная жажда, астения, недомогание, повышенная утомляемость, боль в груди.

*Лабораторные и инструментальные данные:* частота неизвестна – удлиненное время кровотечения, повышенный уровень мочевины в сыворотке крови, повышенный уровень креатинина, нарушение функциональных проб печени.

**Передозировка.** Симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: промывание желудка, введение адсорбентов (активированный уголь) и проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно важных функций организма). Гемодиализ - малоэффективен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином увеличивает риск изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развития желудочно-кишечных кровотечений.

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), а также с пробенецидом, пентоксифиллином,

солями лития, антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин, противопоказано.

При одновременном применении кеторолака с другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2) может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

Одновременное назначение с антикоагулянтами - производными кумарина (варфарином) и индандионом, гепарином, тромболитиками (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), антиагрегантами, цефалоспоридами, вальпроевой кислотой и пентоксифиллином - повышает риск развития кровотечений.

Совместное назначение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения.

При назначении с другими нефротоксичными лекарственными средствами (в т.ч. с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака. Не использовать с парацетамолом более 2 дней.

Совместное применение кеторолака с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность метотрексата. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз метотрексата. На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса метотрексата, необходимо контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови.

На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса солей лития, увеличение их концентрации в плазме крови, и усиление токсического действия лития. Одновременное применение с солями лития противопоказано.

Кеторолак снижает эффект гипотензивных и диуретических лекарственных средств (снижает синтез простагландина в почках).

Кеторолак усиливает эффект наркотических анальгетиков. При комбинировании с опиоидными анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Кеторолак усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, в связи с чем необходим перерасчет дозы указанных препаратов.

Кеторолак повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

Одновременное применение НПВП и мифепристона может снижать эффективность мифепристона. НПВП не рекомендуется применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона.

Одновременное применение НПВП и циклоспорина увеличивает риск развития нефротоксичности.

Одновременное применение НПВП и антибиотиков хинолинового ряда увеличивает риск развития судорог.

Одновременное применение НПВП и такролимуса увеличивает риск развития нефротоксичности.

Одновременное применение НПВП и зидовудина увеличивает риск развития гематологической токсичности.

При одновременном применении с дигоксином кеторолак не нарушает связывание дигоксина с белками плазмы крови. Терапевтические концентрации дигоксина не влияют на связывание кеторолака с белками плазмы крови.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности кеторолака.

Антацидные средства не влияют на полноту всасывания кеторолака.

### **Особые указания.**

Перед назначением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующих аллергических реакциях на препарат или другие НПВП. Из-за риска развития аллергических реакций введение первой дозы проводят под тщательным наблюдением врача.

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов и увеличивает время свертываемости крови. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 часов после приема препарата.

Пациентам с нарушением свертывания крови назначают препарат только при постоянном контроле числа тромбоцитов, что особенно важно в послеоперационном периоде, когда требуется тщательный контроль гемостаза.

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Не применять совместно с парацетамолом более 2 суток.

Одновременный прием кеторолака с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин) противопоказан.

Противопоказано применение кеторолака для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения.

Не рекомендуется применять в качестве лекарственного средства для премедикации, поддержания анестезии.

При применении кеторолака сообщалось о случаях задержки жидкостей, повышении артериального давления и отеках.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией.

При совместном приеме с другими НПВП может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления.

По данным клинических исследований, использование некоторых НПВП в высоких дозах может привести к увеличению риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда, инсульт). Несмотря на то, что о подобных осложнениях не сообщалось при применении кеторолака, существующих данных недостаточно для исключения риска таких осложнений.

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении курса лечения (у больных с хроническими болями) и повышении дозы препарата более 40 мг/сут.

Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

Для снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии рекомендовано применение антацидных лекарственных средств, мизопростол, а также препаратов, понижающих секрецию желез желудка (блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период лечения возможно развитие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, головная боль), что снижает скорость психических и двигательных реакций, поэтому необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска.**

По 10 таблеток в стрип из фольги алюминиевой. 2 или 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

**Условия хранения.**

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

**Срок годности.** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

«Кадила Фармасьютикалз Лимитед»

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Индия

**Производитель**

«Кадила Фармасьютикалз Лимитед»

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Индия.

**Адрес места производства**

Участок № 1389, Трасад Роуд, Дхолка - 382225, район: Ахмедабад, штат Гуджарат, Индия  
Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka - 382225, District: Ahmedabad, Gujarat state, India.

**Организация, принимающая претензии потребителей**

117198, г. Москва, Ленинский проспект, 113/1, офис 705С.

Тел.: (495) 937-57-36, факс: (499) 749-72-50.

«Логотип компании» на английском языке

Менеджер по регистрации лекарственных средств

Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия



Е.А. Цветкова