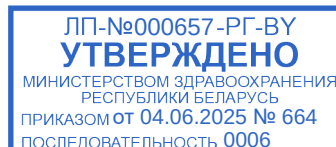


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. Наименование лекарственного препарата**

Кеторолак, 30 мг/мл, раствор для внутримышечного введения.

**2. Качественный и количественный состав**

Действующее вещество: кеторолака трометамин.

В 1 мл раствора содержится 30 мг кеторолака трометамина.

Ампула 1 мл содержит 30 мг кеторолака трометамина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная жидкость светло-желтого цвета со слабым запахом.

4. Клинические данные**4.1. Показания к применению**

Кратковременное купирование умеренной и сильной острой боли в послеоперационном периоде.

Лечение должно быть начато только в условиях стационара, максимальная продолжительность лечения составляет 2 дня.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Кеторолак предназначен для внутримышечного введения, препарат не должен использоваться для эпидурального или спинального введения. Время до начала обезболивающего эффекта после внутримышечного введения составляет примерно 30 минут, при этом максимальное обезболивание происходит в течение 1-2 часов. Средняя продолжительность анальгезии, как правило, составляет от 4 до 6 часов.

Доза должна корректироваться в зависимости от интенсивности боли и реакции пациента. Парентеральное введение препарата не должно применяться более 2 дней, поскольку при длительном применении могут усилиться побочные эффекты. Опыт более длительного применения ограничен, так как по истечении этого времени подавляющее большинство пациентов переходит на пероральное лечение или больше не нуждается в анальгетической терапии.

Риск и выраженность побочных эффектов могут быть уменьшены подбором наиболее низкой эффективной дозы и уменьшением продолжительности использования препарата (см. раздел 4.4).

Взрослые

Рекомендуемая начальная доза препарата Кеторолак составляет 10 мг, с последующим введением 10-30 мг каждые 6-8 часов по мере необходимости.

В ранний послеоперационный период, при необходимости, допустимо введение препарата каждые 2 часа. Следует использовать наиболее низкую эффективную дозу. Максимальная суточная доза составляет 90 мг. Для лиц пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, лиц с массой тела менее 50 кг максимальная суточная доза составляет 60 мг. Максимальная продолжительность лечения не должна превышать 2 дня.

Одновременно с препаратом Кеторолак могут применяться опиоидные анальгетики (например, морфин, петидин), которые могут потребоваться для достижения оптимального обезболивающего эффекта в раннем послеоперационном периоде, когда боль наиболее сильная. Кеторолак не влияет на связывание опиоидов и не усугубляет эффекты седации и угнетения дыхания, вызываемые опиоидами. При использовании одновременно с препаратом Кеторолак обычно требуется меньшая, чем обычно, суточная доза опиоидов. Тем не менее, следует учитывать возможные побочные эффекты опиоидов, особенно при амбулаторной хирургии.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

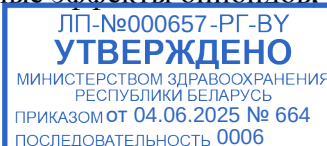
У пожилых пациентов рекомендуется использовать препарат в наименьшей эффективной дозе, общая суточная доза не должна превышать 60 мг/сут (см. раздел 4.4). В связи с более высоким риском развития побочных эффектов в данной группе пациентов рекомендована минимально возможная продолжительность лечения, регулярный контроль состояния пациента с целью исключения гастроинтестинального кровотечения.

Пациенты с нарушением функции почек

Использование кеторолака противопоказано у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек. В случае легких нарушений функции почек допустимо использование кеторолака в дозе не более 60 мг/сут (см. раздел 4.3).

Дети

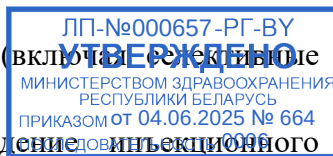
Безопасность и эффективность кеторолака у детей не установлены. Применять препарат Кеторолак у детей младше 16 лет не рекомендуется.



4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу, любому из вспомогательных компонентов или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).
- Бронхоспазм, крапивница, ангионевротический отек или другие аллергические симптомы после приема аспирина или других НПВП в анамнезе.
- «Аспириновая триада» (сочетание бронхиальной астмы с полипозным риносинуситом и непереносимостью НПВП).
- Детский возраст до 16 лет.
- Острая или в анамнезе язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.
- Тяжелая сердечная недостаточность (III-IV степени). Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или использования аппарата искусственного кровообращения) (см. раздел 4.4).
- Тяжелая печеночная недостаточность (цирроз печени и асцит) (см. раздел 4.4).
- Умеренное и тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки >160 мкмоль/л) (см. раздел 4.4).
- Пациенты с риском почечной недостаточности из-за гиповолемии или обезвоживания.
- Беременность, роды, период кормления грудью (см. раздел 4.6).
- Кеторолак противопоказан для профилактического обезболивания до операции, так как он тормозит агрегацию тромбоцитов, и во время операции повышается риск кровотечений.

- Кеторолак подавляет функцию тромбоцитов и поэтому противопоказан пациентам с подозрением или подтвержденным цереброваскулярным кровотечением, пациентам, перенесшим операции с высоким риском кровотечения или неполного гемостаза (например, после тонзилэктомии), а также пациентам с высоким риском кровотечения, например, с геморрагическими диатезами, включая нарушения свертывания крови.
- Совместное применение с антикоагулянтами, включая варфарин и низкие дозы гепарина (2500-5000 ЕД через 12 часов).
- Совместное применение с аспирином или другими НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2).
- Нейроаксиальное (эпидуральное или интратекальное) введение инъекционного раствора из-за содержания в нем алкоголя.
- Совместное применение с препаратами лития, пентоксифиллином или пробенецидом.



4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кеторолак: эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение кеторолака может быть связано с более высоким риском серьезных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с некоторыми другими НПВП, особенно при его использовании вне разрешенных показаний и/или в течение длительного времени (см. разделы 4.1, 4.2 и 4.3).

Врачи должны знать, что у некоторых пациентов облегчение боли может не наступить через 30 минут после внутривенного или внутримышечного введения.

Следует избегать совместного применения препарата Кеторолак с аспирином или другими НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2).

Препарат Кеторолак содержит 13% (об/об) этанола (алкоголя), то есть 100.47 мг на 1 мл (одна доза), что соответствует 2.6 мл пива, 1.1 мл вина. Вреден для лиц с алкоголизмом.

Наличие этанола в составе препарата необходимо учитывать при применении у беременных и кормящих грудью женщин, детей и у пациентов из групп высокого риска, таких как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, используя минимальную эффективную дозу в течение самого короткого периода лечения, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.2.).

Влияние на послеоперационное течение при операциях на желудочно-кишечном тракте

Применение НПСП, включая Кеторолак, может быть связано с повышенным риском развития несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза.

При использовании кеторолака после операции на желудочно-кишечном тракте, рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и соблюдение мер предосторожности.

Желудочно-кишечные язвы, кровотечение или перфорация

Во время лечения НПВП, включая кеторолак, сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных кровотечений, язв или перфораций, в том числе с летальным исходом, которые развивались в любое время во время лечения, сопровождалась или не сопровождалась

симптомами, у лиц с серьезными желудочно-кишечными событиями в анамнезе или без них.

В нерандомизированном постмаркетинговом наблюдательном исследовании наблюдалось повышение частоты серьезных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов в возрасте до 65 лет, получавших кеторолак внутримышечно в средней суточной дозе >90 мг, по сравнению с пациентами, получавшими парентерально опиоиды.

У пожилых людей наблюдалось увеличение частоты побочных реакций при применении НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, которые могут быть фатальными (см. раздел 4.2).

Риск развития желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации повышается при увеличении дозы НПВП, у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если она осложнилась кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), а также у пожилых людей. Риск развития серьезного желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы и длительности лечения. Эти пациенты должны начинать лечение с минимальной эффективной дозы. У таких пациентов, а также у пациентов, которым требуется одновременный прием аспирина в низких дозах или других препаратов, которые могут увеличить риск развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с препаратами, защищающими слизистую желудка (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы), см. ниже и раздел 4.5.

Общим для всех НПВП является повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв или перфораций у пожилых людей. По сравнению с молодыми людьми, пожилые люди имеют более длительный период полувыведения из плазмы и сниженный плазменный клиренс кеторолака. Пожилым людям рекомендуется более длительный интервал дозирования (см. раздел 4.2).

НПВП следует с осторожностью назначать пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона) из-за возможности ухудшения течения заболевания (см. раздел 4.8). Пациенты с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пожилые, должны сообщать о любых необычных симптомах (особенно желудочно-кишечных кровотечениях), особенно на начальных этапах лечения. При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациентов, получающих кеторолак, лечение следует прекратить.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих сопутствующие препараты, которые могут увеличить риск образования язв или кровотечений, например, пероральные кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антитромбоцитарные средства, такие как аспирин (см. раздел 4.5).

Противопоказано применение препарата Кеторолак у пациентов, принимающих антикоагулянты, такие как варфарин (см. раздел 4.3).

Гематологические эффекты

Кеторолак не следует принимать пациентам с нарушениями свертывания крови. Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, при одновременном назначении препарата Кеторолак могут иметь повышенный риск кровотечения. Одновременное применение препарата Кеторолак и низких доз гепарина в профилактических целях (2500-5000 ЕД каждые 12 часов) и декстранов широко не изучалось, но также может быть связано с повышенным риском кровотечения. Пациенты, уже принимающие антикоагулянты или нуждающиеся в низких дозах гепарина, не должны получать

кеторолак. При использовании кеторолака пациенты, получающие другую лекарственную терапию, препятствующую гемостазу, должны находиться под тщательным наблюдением. В контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимых послеоперационных кровотечений составляла менее 1%.

Кеторолак ингибирует агрегацию тромбоцитов и может увеличить время кровотечения. У пациентов с нормальной функцией свертывания время кровотечения было увеличено, но не выходило за пределы нормального диапазона 2-11 минут. Ингибирование агрегации тромбоцитов является обратимым и возвращается к норме в течение 24-48 часов после отмены кеторолака.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития послеоперационного кровотечения из раны в связи с периоперационным внутримышечным/внутривенным введением кеторолака. Поэтому кеторолак не следует применять у пациентов, перенесших операции с высоким риском кровотечения или неполного гемостаза. Следует соблюдать особую осторожность в случаях, когда важнейшее значение имеет хороший гемостаз, например, в косметической или амбулаторной хирургии, при резекции простаты или тонзилэктомии.

При использовании кеторолака сообщалось о гематомах, признаках кровотечения из раны, носовых кровотечениях. Необходимо учитывать фармакологическое сходство кеторолака с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, которые ингибируют циклооксигеназу, в отношении риска кровотечения, особенно у пожилых людей.

Кожные реакции

Были получены очень редкие сообщения о серьезных реакциях со стороны кожи в связи с применением НПВП, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из них закончились летальным исходом (см. раздел 4.8). Наибольшему риску развития этих реакций пациенты, по-видимому, подвергаются на ранних этапах лечения: начало реакций в большинстве случаев возникало в течение первого месяца лечения. При первом появлении кожной сыпи, поражении слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности прием препарата Кеторолак следует прекратить.

СКВ и заболевания соединительной ткани

Применение препарата Кеторолак пациентами с системной красной волчанкой (СКВ) или заболеваниями соединительной ткани может ассоциироваться с повышенным риском развития асептического менингита (см. раздел 4.8).

Задержка натрия/жидкости при сердечно-сосудистых заболеваниях и периферические отеки

Следует соблюдать осторожность у пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью в анамнезе, поскольку сообщалось о задержке жидкости и отеках в связи с терапией НПВП.

У некоторых пациентов, принимающих НПВП, включая кеторолак, наблюдались задержка жидкости, артериальная гипертензия и периферические отеки, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с сердечной декомпенсацией, артериальной гипертензией или подобными состояниями.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

У пациентов с артериальной гипертензией и/или легкой или умеренной застойной сердечной недостаточностью препарат Кеторолак следует использовать с осторожностью, поскольку сообщалось о задержке жидкости и отеках в связи с терапией НПВП.

Клинические испытания и эпидемиологические данные показывают, что использование коксибов и некоторых НПВП (особенно в высоких дозах) может быть связано с небольшим повышенным риском тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта). Хотя не было показано, что кеторолак увеличивает риск тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда, данных, чтобы исключить такой риск для кеторолака, недостаточно. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями препарат Кеторолак следует назначать только после тщательной оценки пользы и риска. Также такую оценку следует делать до начала лечения пациентов с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Сердечно-сосудистая, почечная и печеночная недостаточность

Следует соблюдать осторожность у пациентов с состояниями, ведущими к уменьшению объема крови и/или почечного кровотока, когда почечные простагландины играют роль в поддержании почечной перфузии. У этих пациентов введение НПВП может вызвать дозозависимое снижение образования простагландинов в почках и развитие почечной недостаточности. Пациенты, имеющие наибольший риск развития этой реакции, – это пациенты с гиповолемией из-за потери крови или тяжелой дегидратации, пациенты с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, дисфункцией печени, пожилые люди и пациенты, принимающие диуретики. У таких лиц следует контролировать функцию почек.

Прекращение терапии НПВП обычно сопровождается восстановлением функции почек до состояния, предшествующего лечению. Неадекватное восполнение жидкости/крови во время операции, ведущее к гиповолемии, может привести к нарушению функции почек, которое может усугубиться при применении кеторолака. До восстановления нормального объема циркулирующей жидкости рекомендуется строгий контроль диуреза, концентрации в сыворотке мочевины и креатинина. У пациентов, находящихся на почечном диализе, клиренс кеторолака снижался примерно вдвое по сравнению с нормальным значением, период полувыведения увеличивался примерно в 3 раза (см. раздел 4.3).

Почечные эффекты

Как и другие НПВП, препарат Кеторолак следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек или с заболеванием почек в анамнезе, поскольку он является ингибитором синтеза простагландинов. Пациенты с гиповолемией из-за потери крови или тяжелой дегидратации могут зависеть от почечного синтеза простагландинов, чтобы поддерживать почечную перфузию и, следовательно, скорость клубочковой фильтрации. Ингибиторы синтеза простагландинов, такие как кеторолак, в этих условиях могут уменьшить почечный кровоток. У таких пациентов введение кеторолака или других НПВП может вызвать дозозависимое снижение образования простагландинов в почках и почечную декомпенсацию или недостаточность.

Наибольшему риску подвержены пациенты с нарушением функции почек, гиповолемией, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты принимающие диуретики, и пожилые люди. Прекращение приема кеторолака или другого НПВП обычно сопровождается восстановлением до состояния, существовавшего до лечения.

При приеме кеторолака, как и при применении других препаратов, которые ингибируют синтез простагландинов, сообщалось о повышении содержания мочевины, креатинина и калия, которое может произойти после приема одной дозы.

Пациенты с нарушением функции почек: поскольку кеторолак и его метаболиты выводятся в основном почками, пациенты с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (креатинин сыворотки выше 160 мкмоль/л) не должны получать препарат Кеторолак. Пациенты с менее выраженным нарушением функции почек должны получать более низкую дозу препарата Кеторолак (не более 60 мг/день), а функцию почек следует тщательно контролировать.

Пациенты с нарушением функции печени: у пациентов с нарушением функции печени (например, цирроз печени) отсутствуют какие-либо клинически значимые изменения клиренса кеторолака или периода полувыведения.

Может наблюдаться незначительное повышение уровня одного или нескольких ферментов печени. Эти нарушения могут быть временными, могут оставаться неизменными или могут прогрессировать при продолжении терапии. Значимое повышение (более чем в 3 раза выше нормы) АЛТ или АСТ наблюдалось в контролируемых клинических испытаниях менее чем у 1% пациентов. При появлении явных симптомов заболевания печени или системных побочных эффектов (эозинофилия, сыпь на большей поверхности тела и т.д.) прием препарата Кеторолак следует прекратить.

Анафилактические (анафилактоидные) реакции

У пациентов с гиперчувствительностью к аспирину, другим НПВП или кеторолаку, а также у пациентов без гиперчувствительности могут возникнуть анафилактические (анафилактоидные) реакции (включая анафилаксию, бронхоспазм, приливы, сыпь, гипотензию, отек гортани, ангионевротический отек). Они также могут возникнуть у пациентов с бронхиальной астмой, синдромом носовых полипов, бронхоспазмом, ангионевротическим отеком в анамнезе. Анафилактоидные реакции могут иметь летальный исход. Таким образом, препарата Кеторолак не следует применять пациентам с бронхиальной астмой, носовыми полипами, бронхоспазмом, ангионевротическим отеком в анамнезе (см. раздел 4.3).

Меры предосторожности, связанные с фертильностью

Использование препарата Кеторолак, как и любого другого препарата, ингибирующего синтез циклооксигеназы/простагландинов, может ухудшить фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. У женщин, которые испытывают трудности с зачатием или проходят обследование на фертильность, следует рассмотреть возможность отмены препарата Кеторолак.

Задержка жидкости и отеки

Сообщалось о задержке жидкости, гипертензии и отеках при применении кеторолака, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с сердечной декомпенсацией, гипертензией или сходными состояниями.

При одновременном применении метотрексата следует соблюдать осторожность, поскольку сообщалось, что некоторые препараты, ингибирующие синтез простагландинов, снижают клиренс метотрексата и, таким образом, возможно, усиливают его токсичность.

Злоупотребление и зависимость

Кеторолак не вызывает привыкание. После резкого прекращения приема кеторолака не наблюдалось никаких симптомов отмены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы человека (в среднем на 99.2%), связывание не зависит от концентрации.

Следующие лекарственные препараты НЕ должны применяться одновременно с препаратом Кеторолак:

Кеторолак не следует использовать с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, поскольку может возрасти риск возникновения серьезных побочных эффектов, связанных с НПВП (см. раздел 4.3).

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию тромбоксана и удлиняет время кровотечения. Ингибирование агрегации тромбоцитов является обратимым и возвращается к норме в течение 24-48 часов после отмены кеторолака.

Кеторолак противопоказан в сочетании с антикоагулянтами, такими как варфарин, так как совместное применение НПВП и антикоагулянтов может вызвать усиленный антикоагулянтный эффект (см. раздел 4.3). Хотя результаты исследований не указывают на значимое взаимодействие между кеторолаком и варфарином или гепарином, одновременное применение кеторолака и терапии, влияющей на гемостаз, включая терапевтические дозы антикоагулянтной терапии (варфарин) и профилактические низкие дозы гепарина (2500-5000 ЕД каждые 12 часов), декстранов, может быть связано с повышенным риском кровотечения.

Сообщалось, что при применении некоторых препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, наблюдалось ингибирование почечного выведения лития, приводящее к увеличению концентрации лития в плазме. Сообщалось о случаях повышения концентрации лития в плазме во время терапии кеторолаком.

Одновременное применение пробенецида и кеторолака вызывает уменьшение клиренса кеторолака и последующее увеличение его концентрации в плазме и периода полувыведения.

НПВП не следует использовать в течение 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку НПВП могут снижать эффекты мифепристона.

Одновременное применение кеторолака трометамин и пентоксифиллина повышает риск появления кровотечения.

Следующие лекарственные средства в сочетании с препаратом Кеторолак следует назначать с осторожностью

Как и в случае со всеми НПВП, следует соблюдать осторожность при одновременном применении с кортикостероидами из-за повышенного риска развития язвы желудочно-кишечного тракта или кровотечения (см. раздел 4.4).

При одновременном применении с антитромбоцитарными средствами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и НПВП повышается риск развития желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.4).

Сообщалось, что некоторые препараты, ингибирующие синтез простагландинов, снижают клиренс метотрексата и, таким образом, могут усиливать его токсичность.

Кеторолака трометамин не влияет на связывание дигоксина с белками.

Исследования *in vitro* показали, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг/мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2% до 97,5%, что указывало на потенциальное двукратное увеличение концентрации несвязанного

кеторолака в плазме. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамида не изменяют связывание кеторолака с белками плазмы крови.

Кеторолак уменьшает влияние фуросемида на диурез у лиц с нормоволемией примерно на 20%, поэтому следует соблюдать особую осторожность у пациентов с сердечной декомпенсацией.

Одновременное применение с диуретиками может привести к снижению диуретического эффекта и увеличению риска нефротоксичности НПВП.

Как и в случае со всеми НПВП, при одновременном применении циклоспорина рекомендуется соблюдать осторожность из-за повышенного риска нефротоксичности.

При одновременном применении НПВП с такролимусом существует риск нефротоксичности.

НПВП могут снижать действие диуретиков и антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пациенты с обезвоживанием или пожилые пациенты) при одновременном применении с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышаться риск развития острой почечной недостаточности, которая обычно является обратимой. Поэтому такое сочетание следует применять с осторожностью, особенно в пожилом возрасте. Пациенты должны получать адекватно скорректированные дозы. После начала комбинированной терапии, а затем периодически следует проводить контроль функций почек.

НПВП могут ухудшать течение сердечной недостаточности, уменьшать скорость клубочковой фильтрации и повышать плазменные уровни сердечных гликозидов при одновременном применении с последними.

Было показано, что кеторолак снижает потребность в сопутствующей опиоидной анальгезии, когда его назначают для снятия послеоперационной боли.

Исследования на животных показывают, что НПВП могут увеличивать риск судорог, связанных с хинолоновыми антибиотиками. Пациенты, принимающие НПВП и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог.

Одновременное применение НПВП с зидовудином приводит к повышению риска гематологической токсичности. Имеются доказательства повышенного риска развития гемартроза и гематом у ВИЧ-инфицированных пациентов с гемофилией, которые принимают одновременно зидовудин и ибупрофен.

В исследованиях на животных или людях не было получено доказательств того, что кеторолак индуцирует или ингибирует печеночные ферменты, способные метаболизировать другие препараты. Следовательно, нельзя ожидать, что препарат Кеторолак изменит фармакокинетику других препаратов из-за механизмов индукции или ингибирования ферментов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ввиду известного воздействия НПВП на сердечно-сосудистую систему плода (риск закрытия артериального протока) прием препарата Кеторолак противопоказан во время беременности и родов.

Безопасность препарата Кеторолак во время беременности не установлена. Свидетельств тератогенности кеторолака у крыс или кроликов в дозах, токсичных для материнского

организма, обнаружено не было. У крыс наблюдалось пролонгирование периода беременности и/или запоздалые роды. Сообщалось о врожденных аномалиях, связанных с приемом НПВП у человека, однако они встречались редко и не имели какой-либо закономерности.

Ингибирование синтеза простагландинов отрицательно сказывается на течении беременности и/или развитии эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск возникновения выкидыша и пороков сердца, аномалий ЖКТ после использования НПВП на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистой мальформации увеличивался с менее 1% до примерно 1,5%. Считается, что риск возрастает с увеличением дозы и длительности лечения.

В исследованиях на животных было показано, что введение НПВП приводит к увеличению пред- и постимплантационных потерь эмбриона и летальности плода. Кроме того, отмечается повышение частоты различных пороков, в том числе сердечно-сосудистых мальформаций у животных, получавших НПВП в период органогенеза.

Во время беременности применение препарата Кеторолак противопоказано в связи с возможностью проявления сердечно-легочной токсичности (преждевременного закрытия артериального протока и легочной гипертензии), нарушения функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности с олигогидрамнионом. Кроме того, возможны следующие риски для матери и плода: удлинение времени кровотечения, ингибирование агрегации тромбоцитов, которое может произойти даже при очень низких дозах кеторолака; ингибирование сокращений матки, что может привести к затяжным или длительным родам (см. раздел 4.4).

Кеторолак проникает через плаценту примерно на 10%.

Роды

Применение препарата Кеторолак противопоказано при родах, так как из-за своего ингибирующего действия на синтез простагландинов он может отрицательно влиять на кровообращение плода и подавлять сокращения матки, что увеличивает риск маточного кровотечения. У матери и ребенка может быть повышенный риск кровотечений (см. раздел 4.3).

Лактация

Кеторолак проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности препарат Кеторолак не следует использовать у кормящих женщин.

Фертильность

Использование препарата Кеторолак может ухудшить женскую фертильность и не рекомендуется у женщин, планирующих беременность. Следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Кеторолак у женщин, испытывающих трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение препарата Кеторолак у отдельных пациентов может привести к сонливости, головокружению, бессоннице или депрессии. При возникновении этих или подобных нежелательных явлений пациент не должен управлять транспортными средствами и работать с механизмами, которые требуют повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛП-№000657-РГ-ВУ
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 04.06.2025 № 664
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время лечения препаратом Кеторолак, классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Опыт пострегистрационного применения

У пациентов, у которых кеторолак применяли внутривенно, частота возникновения нежелательных реакций неизвестна, поскольку о них сообщалось добровольно, при этом сведения поступали из популяции неопределенного размера.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Среди нежелательных реакций наиболее часто отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов наблюдались пептические язвы, язвы, перфорация или кровотечения из ЖКТ, иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых людей (см. раздел 4.4). При применении препарата отмечались тошнота, рвота, диарея, запор, диспепсия, боль/дискомфорт в животе, мелена, гематемезис, стоматит, язвенный стоматит, отрыжка, метеоризм, эзофагит, язва желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, панкреатит, сухость во рту, ощущение распирания или переполнения в желудке, обострение колита и болезни Крона (см. раздел 4.4). Реже наблюдался гастрит.

Инфекционные заболевания

Асептический менингит (чаще у пациентов с существующими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, заболевания соединительной ткани), а также с такими симптомами, как ригидность шеи, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка или дезориентация (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Тромбоцитопения. Кроме того, наблюдались пурпура, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Анафилаксия, анафилактоидные реакции, в том числе с летальным исходом, реакции гиперчувствительности, такие как бронхоспазм, гиперемия, сыпь, гипотензия, отек гортани. Данные реакции также могут возникать у лиц с ангионевротическим отеком, реактивным спазмом бронхов (например, при бронхиальной астме и назальных полипах).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Нарушения психики

Нарушения мышления, депрессия, бессонница, тревожность, нервозность, психотические реакции, аномальные сновидения, галлюцинации, эйфория, нарушение способности к концентрации внимания, сонливость. Наблюдались спутанность сознания и возбуждение.

Нарушения со стороны нервной системы

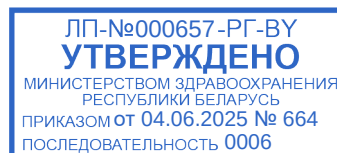
Головная боль, головокружение, судороги, парестезии, гиперкинезы, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения

Ухудшение зрения и другие нарушения зрения, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха

Шум в ушах, потеря слуха, головокружение.



Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Острая почечная недостаточность, увеличение частоты мочеиспускания, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, задержка мочи, олигурия, гемолитико-уремический синдром, боль в боку (с или без гематурии, азотемии). Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов в почках, после внутривенного введения одной дозы Кеторолака могут возникнуть нарушения функции почек, такие как повышение уровня креатинина, калия и другие нарушения.

Нарушения со стороны сердца

Сердцебиение, брадикардия, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Гипертензия, гипотензия, гематома, приливы, бледность, кровотечение из послеоперационной раны. Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение коксибов и некоторых НПВП (особенно в высоких дозах) может быть связано с небольшим повышением риска артериальных тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта). Хотя при применении кеторолака не регистрировалось увеличения тромботических событий, таких как инфаркт миокарда, достаточных данных для исключения такого риска при применении препарата нет.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Женское бесплодие.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Бронхиальная астма, диспноэ, отек легких, также наблюдался эпистаксис.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Гепатит, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Экфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, зуд, крапивница, пурпура, ангионевротический отек, потливость, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко). Кроме того, наблюдалась мультиформная эритема и фоточувствительность кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Миалгия, функциональные расстройства.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Повышенная жажда, астения, отек, местные реакции и боль в месте инъекции, лихорадка, боль в груди. Кроме того, наблюдались недомогание, усталость, увеличение веса.

Лабораторные и инструментальные данные

Удлинение времени кровотечения, повышение уровня мочевины в сыворотке крови, повышение уровня креатинина, изменения показателей функции печени.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

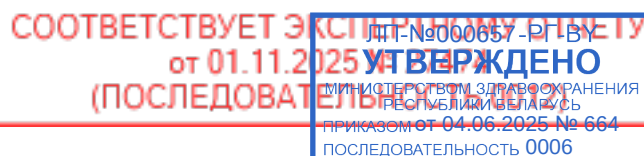
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт: <http://www.pharm.am>



Республика Кыргызстан

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы (при однократном введении): боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Редко после приема нестероидных противовоспалительных средств могут наблюдаться желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления, острая почечная недостаточность, гиповентиляция, кома и анафилактикоидные реакции.

Лечение:

После передозировки НПВП пациенты должны получать симптоматическую (поддержание жизненно важных функций организма) и поддерживающую терапию. Специфических антидотов нет. Диализ не приводит к значительному выведению кеторолака из кровотока.

В течение одного часа после приема потенциально токсичного количества препарата следует рассмотреть возможность применения активированного угля. В качестве альтернативы у взрослых следует рассмотреть возможность промывания желудка в течение одного часа после приема потенциально опасной для жизни дозы препарата.

Должен быть обеспечен хороший диурез.

Следует тщательно контролировать функцию почек и печени. Пациенты должны находиться под наблюдением не менее 4 часов после приема потенциально токсичного количества препарата. При частых или продолжительных судорогах следует использовать внутривенное введение диазепама. Другие меры могут быть показаны в зависимости от клинического состояния пациента.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ: M01AB15.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нестероидное противовоспалительное средство (НПВП), оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, катализирующей образование простагландинов из

арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие НПВП.

После внутримышечного введения начало анальгезирующего действия отмечается через 0,5 ч. максимальный эффект достигается через 1-2 ч.

ЛП-№000657-РГ-ВУ
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 04.06.2025 № 664
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция при внутримышечном введении полная и быстрая. После однократного внутримышечного введения 30 мг кеторолака трометамин максимальной концентрация в плазме составляла 2,2 мкг/мл и наблюдалась в среднем через 50 минут после введения. Влияние возраста, функции почек и печени на период полувыведения из плазмы и средний общий клиренс представлено в таблице ниже (при однократном внутримышечном введении 30 мг кеторолака).

Субъекты исследования	Общий клиренс (л/ч/кг), среднее значение (диапазон)	Период полувыведения (ч), среднее значение (диапазон)
Здоровые субъекты (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 нарушением функции почек (n=25) (креатинин сыворотки 160-430 мкмоль/л)	0,016 (0,005-0,043)	10,3 (5,9-19,2)
Пациенты на диализе (n=9)	0,016 (0,003-0,036)	13,6 (8,0-39,1)
Здоровые пожилые люди (n=13), средний возраст 72 года	0,019 (0,013-0,034)	7,0 (4,7-8,6)

После однократного внутривенного введения 10 мг кеторолака трометамин максимальной концентрация в плазме составляла 2,4 мкг/мл и наблюдалась в среднем через 5,4 минуты после введения. Средний период полувыведения составляет 5,1 часа, объем распределения – 0,15 л/кг, общий плазменный клиренс – 0,35 мл/мин/кг.

Фармакокинетика кеторолака при однократном и многократном введении линейная. Равновесная концентрация в плазме достигается в течение одного дня при введении препарата каждые 6 часов. При постоянном дозировании изменения клиренса не наблюдалось. Кеторолак и его метаболиты выводятся в основном почками (91,4%), остальная часть (6,1%) выводится с фекалиями. Связывание кеторолака с белками плазмы составляет 99%.

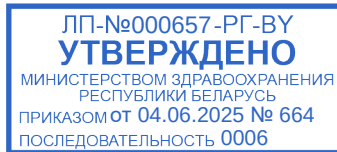
5.3. Данные доклинической безопасности

В 18-месячном исследовании на мышах при пероральном введении кеторолака трометамин в дозе 2 мг/кг/день (что составляет 0,9 AUC для человека при системном (внутримышечном или внутривенном) введении человеку в рекомендуемой дозе 30 мг 4 раза в день, на основе показателя площади под кривой концентрация-время [AUC]) и в 24-месячном исследовании на крысах при введении препарата в дозе 5 мг/кг/день (0,5 AUC для человека) не было выявлено признаков онкогенности.

Кеторолак трометамин не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса, внеплановом синтезе ДНК и синтезе ДНК при репарации, а также в анализе индукции прямых мутаций.

Кеторолак трометамин не вызывал разрывы хромосом в микроядерном тесте у мышей *in vivo*. При введении в дозе 1590 мкг/мл и в более высоких концентрациях кеторолака трометамин увеличивал частоту хромосомных aberrаций в клетках яичников китайского хомячка.

Нарушений фертильности у самцов и самок крыс при пероральном введении кеторолака трометамин в дозе 9 мг/кг (0,9 AUC для человека) и 16 мг/кг (1,6 AUC для человека) не наблюдалось.



6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид, динатрия эдетат, этиловый спирт 96%, трометамол, вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Препарат Кеторолак совместим с физиологическим раствором, 5% декстрозой, раствором Рингера, Рингер-лактат раствором или раствором плазмалита. Совместимость препарата Кеторолак с другими препаратами неизвестна.

Препарат Кеторолак не следует смешивать в небольшом объеме (например, в шприце) с морфина сульфатом, петидина гидрохлоридом, прометазина гидрохлоридом или гидроксизина гидрохлоридом, так как будет наблюдаться осаждение кеторолака.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы из стекла.

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона (№10).

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем для фиксации ампул (№10).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

http: //www.borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

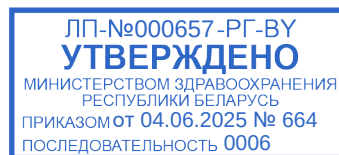
Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

http: //www.borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280



8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата подтверждения регистрации: 02.12.2019

Первичная регистрации: 26.10.2005

10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата Кеторолак доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.