

Долак

Международное непатентованное название:

кеторолак

Лекарственная форма:

таблетки, покрытые оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав и форма выпуска:

1 мл раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержит:

активное вещество - кеторолака трометамин 30 мг;

вспомогательные вещества - натрия хлорид, эдетат динатрия, пропиленгликоль, буферный раствор (калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, вода для инъекций), натрия гидроксид и кислота хлористоводородная - для корректировки pH, вода для инъекций.

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:

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения: прозрачный бесцветный раствор.

Таблетки, покрытые оболочкой: 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

Фармакологическое действие: НПВП. Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности ЦОГ1 и ЦОГ2, катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит др. НПВП. После внутримышечного (в/м) введения и приема внутрь начало анальгезирующего действия отмечается соответственно через 0.5 и 1 ч, максимальный эффект достигается через 1-2 ч и 2-3 ч.

Фармакокинетика. Абсорбция при приеме внутрь - быстрая, биодоступность - 80-100%; при в/м введении - полная и быстрая. Максимальная концентрация (C_{max}) после перорального приема 10 мг - 0.7-1.1 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) - 10-78 мин; после в/м введения 30 мг C_{max} - 1.74-3.1 мкг/мл, 60 мг - 3.23-5.77 мкг/мл, $T_{C_{max}}$ - 15-73 мин и 30-60 мин соответственно. После в/в инфузии 15 мг C_{max} - 1.96-2.98 мкг/мл, 30 мг - 3.69-5.61 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 99%. Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается при парентеральном и пероральном введении

через 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической) и составляет при в/м введении 15 мг - 0.65-1.13 мкг/мл, 30 мг - 1.29-2.47 мкг/мл; после перорального приема 10 мг - 0.39-0.79 мкг/мл.

Объем распределения - 0.15-0.33 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения препарата может увеличиваться в 2 раза, а объем распределения его R-энантиомера - на 20%.

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) - 7.9 нг/л.

Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и p-гидроксикеторолак. Выводится на 91% почками, 6% - через кишечник.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек - в среднем 5.3 ч (3.5-9.2 ч после в/м введения 30 мг и 2.4-9 ч после перорального приема 10 мг). $T_{1/2}$ возрастает у пожилых пациентов и укорачивается у молодых. Функция печени не оказывает влияния на $T_{1/2}$. У пациентов с нарушением функции почек при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ - 10.3-10.8 ч, при более выраженной почечной недостаточности - более 13.6 ч.

Общий клиренс составляет при в/м введении 30 мг - 0.023 л/ч/кг (0.019 л/ч/кг у пожилых пациентов), пероральном приеме 10 мг - 0.025 л/ч/кг; у пациентов с почечной недостаточностью при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л при в/м введении 30 мг - 0.015 л/ч/кг, при пероральном введении 10 мг - 0.016 л/ч/кг.

Не выводится путем гемодиализа.

Показания к применению.

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности: травмы, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, онкологические заболевания, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит.

Противопоказания.

Гиперчувствительность, "аспириновая" триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и лекарственных средств пиразолонового ряда), гиповолемия (независимо от вызвавшей ее причины), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, гипокоагуляция (в т.ч. гемофилия), кровотечения или высокий риск их развития, тяжелая почечная недостаточность (креатинин плазмы выше 50 мг/л), печеночная недостаточность, период родов, период лактации, детский возраст (до 16 лет - безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью.

Гиперчувствительность к др. НПВП, бронхиальная астма, наличие факторов, повышающих токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта: алкоголизм, табакокурение и холецистит; послеоперационный период, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, нарушение функции почек (креатинин плазмы ниже 50 мг/л), холестаза, активный гепатит, сепсис, системная красная волчанка, одновременный прием с др. НПВП, пожилой возраст (старше 65 лет), беременность.

Применение во время беременности и в период лактации. Проникает в грудное молоко в незначительных количествах. Применение при беременности и кормлении грудью

противопоказано; в крайних ситуациях следует сопоставлять пользу для матери и риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы.

Внутривенно, внутримышечно и внутрь.

При пероральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, рекомендуемая доза составляет 20 мг в первый прием, далее - по 10 мг 4 раза в сутки, но не более 40 мг/сут.

Взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с почечной недостаточностью - 10 мг в первый прием и далее - по 10 мг 4 раза в сутки.

Максимальная суточная доза при пероральном применении составляет 40 мг.

При парентеральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, внутримышечно за 1 введение вводят не более 60 мг (включая пероральную дозу); обычно - по 30 мг каждые 6 ч не более 3 раз в сутки, в/в - по 30 мг (не более 15 доз за 5 сут). Внутримышечно взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью за 1 введение вводят не более 30 мг (включая пероральную дозу); обычно - по 15 мг (не более 20 доз за 5 сут).

Максимальные суточные дозы для внутримышечного и внутривенного введения составляют для пациентов от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, 90 мг/сут; взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью, а также пожилым пациентам (старше 65 лет) - для внутримышечного и внутривенного введения 60 мг. Длительность лечения не должна превышать 5 сут.

Побочное действие.

Часто - более 3%, менее часто - 1-3%, редко - менее 1%.

Со стороны пищеварительной системы: часто - гастралгия, диарея; менее часто - стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; редко - снижение аппетита, тошнота, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в т.ч. с перфорацией и/или кровотечением - боль в животе, спазм или жжение в эпигастральной области, кровь в кале или мелена, рвота с кровью или по типу "кофейной гущи", тошнота, изжога и др.), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - острая почечная недостаточность, боль в пояснице, гематурия, азотемия, гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), учащение мочеиспускания, повышение или снижение объема мочи, нефрит, отеки почечного генеза.

Со стороны органов чувств: редко - снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в т.ч. нечеткость зрительного восприятия).

Со стороны дыхательной системы: редко - бронхоспазм или диспноэ, ринит, отек легких, отек гортани (одышка, затруднение дыхания).

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, головокружение, сонливость, редко - асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз, обморочные состояния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: менее часто - повышение артериального давления.

Со стороны органов кроветворения: редко - анемия, эозинофилия, лейкопения.

Со стороны системы гемостаза: редко - кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

Со стороны кожных покровов: менее часто - кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура, редко - эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-

Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Местные реакции: менее часто - жжение или боль в месте введения.

Аллергические реакции: редко - анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

Прочие: часто - отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); менее часто - повышенное потоотделение, редко - отек языка, лихорадка.

Передозировка.

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

Лечение: симптоматическое (поддержание жизненно важных функций организма). Диализ - малоэффективен.

Лекарственное взаимодействие.

Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака.

Прием с др. НПВП, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином, препаратами кальция увеличивает риск изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развития желудочно-кишечных кровотечений.

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

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

Назначение совместно с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность (совместное их назначение возможно только при использовании низких доз последнего и контроле его концентрации в плазме).

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

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

Повышает эффект наркотических анальгетиков.

Миелотоксичные лекарственные средства - усиление гематотоксичности.

Особые указания.

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

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

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

При совместном приеме с др. НПВП может наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч. Не использовать одновременно с парацетамолом более 5 сут.

Больным с нарушением свертывания крови назначают только при постоянном контроле числа тромбоцитов, особенно важно для послеоперационных больных, требующих тщательного контроля гемостаза.

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

Для снижения риска развития НПВП-гастропатии назначаются антацидные лекарственные средства, мизопростол, омепразол.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл: по 1 мл препарата в ампулы из стекла. 10 ампул, помещенные в бумажный желобчатый поддон с перегородками для каждой ампулы, в пачку из картона с инструкцией по применению.

Таблетки, покрытые оболочкой по 10 мг: по 10 таблеток в стрип из фольги алюминиевой. 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения.

Список Б.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл: в сухом защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре 15-25°C

. Таблетки, покрытые оболочкой по 10 мг: в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности.

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Предприятие изготовитель:

«Кадила Фармасьютикалз Лтд», Дхолка, Индия