

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кетофрил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кеторолака трометамол (кеторолака трометамин).

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг кеторолака трометамола (кеторолака трометамина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Кетофрил показан к применению у взрослых и детей старше 16 лет при болевом синдроме сильной и умеренной интенсивности:

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Разовая доза – 10 мг (1 таблетка), при повторном приеме рекомендуется принимать по 10 мг до 4-х раз в сутки в зависимости от выраженности боли.

Максимальная суточная доза не должна превышать 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.

Дети

Режим дозирования для детей от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кеторолаку или к другим нестероидным противовоспалительным препаратам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего поллиноза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (в том числе язвенный колит, болезнь Крона);
- заболевания костного мозга и крови (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, гипокоагуляция (в том числе гемофилия)), миелосупрессия, кровотечения или высокий риск их развития; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия;
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- состояние 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 не установлены);
- одновременное применение с пробенецидом;
- одновременное применение с пентоксифиллином;
- одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ингибиторы циклооксигеназы-2);
- одновременное применение с солями лития;
- одновременное применение с антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин);
- непереносимость лактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Перед применением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующей аллергии на препарат или другие НПВП. Из-за риска развития аллергических реакций прием 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 применять в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Не применять с парацетамолом более 2 дней

Риск развития нежелательных реакций возрастает при удлинении курса лечения и повышении пероральной дозы кеторолака более 40 мг/сутки.

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.

Кеторолак не рекомендуется применять в качестве средства для премедикации и поддерживающей анестезии.

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

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

Одновременное применение кеторолака с другими НПВП может приводить к таким нарушениям, как декомпенсация сердечной недостаточности и 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.

Для снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии рекомендовано применение антацидных лекарственных средств, мизопростол, а также препаратов, снижающих желудочную секрецию (блокаторов H₂-рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы). Для снижения риска развития нежелательных явлений следует применять минимальную эффективную дозу кеторолака минимально возможным коротким курсом.

При применении кеторолака возрастает риск развития несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза в послеоперационном периоде.

Вспомогательные вещества

Кетофрил содержит лактозу безводную. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к существенному увеличению риска побочных реакций, в том числе образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

Одновременное применение кеторолака с антикоагулянтами (включая варфарин, гепарин), другими НПВП, пентоксифиллином и пробенецидом противопоказано.

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

Одновременное применение кеторолака с непрямыми антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск развития кровотечения.

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

Совместное применение кеторолака с вальпроатом натрия вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

При применении кеторолака с другими нефротоксическими лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака.

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

Совместное применение кеторолака с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность метотрексата. Совместное применение кеторолака и метотрексата возможно только при применении низких доз последнего. Возможно уменьшение клиренса метотрексата (необходимо контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

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

Кеторолак снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижается синтез простагландинов 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 хинолонового 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.

Антацидные средства не влияют на всасывание кеторолака.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности кеторолака.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказано применение препарата в период беременности (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).

Лактация

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

Фертильность

Нет данных.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			анемия, эозинофилия, лейкопения, кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение	
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, тахипноэ или	

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			диспноэ, отеки век, отек языка, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание)	
Нарушения метаболизма и питания				гиперкалиемиа, гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение, сонливость		асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз	нарушение вкуса
Нарушения со стороны органа зрения			нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия)	

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			снижение слуха, звон в ушах	
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления		отек легких, обморочные состояния
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			бронхоспазм или диспноэ, ринит, отек гортани (одышка, затруднение дыхания)	
Желудочно-кишечные нарушения	(особенно у пожилых пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения ЖКТ) – гастралгия, диарея	стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка	тошнота, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в том числе с перфорацией и/или кровотечением – абдоминальная боль, спазм или жжение в эпигастральной области, мелена, рвота по типу «кофейной гущи», тошнота, изжога), острый панкреатит	

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи х путей			холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		кожная сыпь (включая макулопапулле зную сыпь), пурпура	эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, покраснение, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, синдром Стивенса- Джонсона, синдром Лайелла	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			острая почечная недостаточность, боль в пояснице, гематурия, азотемия, гемолитико- уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения,	задержка мочеиспускани я

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			пурпура), частое мочеиспускание, олигурия, полиурия, интерстициальный нефрит, отеки почечного генеза	
Общие нарушения и реакции в месте введения	отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела)	повышенная потливость	лихорадка	

Сообщение 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:

Российская Федерация

Адрес: 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

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Абдоминальные боли, тошнота, рвота, возникновение пептических язв желудка или эрозивного гастрита, нарушение функции почек, метаболических ацидоз.

Лечение

Промывание желудка, введение адсорбентов (активированный уголь) и проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно-важных функций организма).

Кеторолак не выводится в достаточной степени с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M01AB15

Механизм действия

Кеторолак 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. 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 НПВП. После приема внутрь начало обезболивающего действия отмечается соответственно, через 1 час, максимальный эффект достигается через 1-2 часа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь кеторолак хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность – 80-100%. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови (0,7 – 1,1 мкг/мл) достигается через 40 мин после приема кеторолака натошак в дозе 10 мг. Богатая жирами пища снижает $C_{\max}$ препарата в плазме крови и задерживает ее достижение на 1 час.

Распределение

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

Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) при приеме внутрь – 24 часа при применении 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.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

После приема внутрь 10 мг кеторолака период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек составляет в среднем 5,3 часа (2,4 – 9 часа). Общий клиренс – 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 с концентрацией креатинина в плазме крови 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ составляет 10,3-10,8 часа, при более выраженной почечной недостаточности – более 13,6 часов.

Общий клиренс при почечной недостаточности с концентрацией креатинина в плазме крови 19-50 мг/мл при приеме внутрь 10 мг кеторолака составляет 0.016 л/кг/ч.

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.

Кормящие матери

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза;

Лактоза безводная;

Карбоксиметилкрахмал натрия;

Кремния диоксид коллоидный;

Магния стеарат;

Пленочная оболочка

Гипромеллоза;

Тальк;

Титана диоксид;

Макрогол;

Кремния диоксид коллоидный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в стрип из алюминиевой фольги. 1 или 2 стрипа в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

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

Индия

Торрент Фармасьютикалс Лтд.

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд, Ахмедабад 380 009, Индия / Torrent House, Off. Ashram Road, Ahmedabad 380 009

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство Торрент Фармасьютикалс Лтд.

г. Москва, 117418, ул. Новочеремушкинская, д. 61

Тел: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

e-mail: torrent@torrentpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кетофрил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.